(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 494 846**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2007 E 07839161 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2066641**

(54) Título: **Derivados de pirazol como moduladores del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} útiles para el tratamiento de los trastornos relacionados con el mismo**

(30) Prioridad:

03.10.2006 US 849070 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.09.2014

(73) Titular/es:

ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
6154 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121, US

(72) Inventor/es:

XIONG, YIFENG;
CHERRIER, MARTIN C.;
CHOI, JIN SUN KAROLINE;
DOSA, PETER I.;
SMITH, BRIAN M.;
STRAH-PLEYNET, SONJA;
ULLMAN, BRET y
TEEGARDEN, BRADLEY

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 494 846 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol como moduladores del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} útiles para el tratamiento de los trastornos relacionados con el mismo

Campo de la invención

La presente invención se refiere a determinados derivados de pirazol de Fórmula (Ia) y a composiciones farmacéuticas de los mismos que modulan la actividad del receptor de la serotonina 5-HT_{2A}. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos son útiles en el tratamiento del insomnio y los trastornos relacionados con el sueño, agregación plaquetaria, enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación atrial, reducción del riesgo de formación de coágulos sanguíneos, asma o sus síntomas, agitación o sus síntomas, trastornos del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastorno maníaco, psicosis orgánica o por NOS, trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia por NOS y trastornos relacionados, trastornos relacionados con la diabetes, leucoencefalopatía progresiva multifocal y similares.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de trastornos mediados por el receptor de la serotonina 5-HT_{2A} junto con otros agentes farmacéuticos administrados por separado o juntos.

Antecedente de la invención

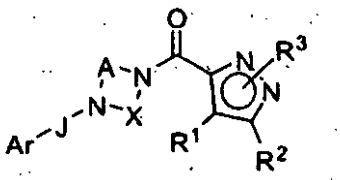
Receptores de la serotonina

Los receptores de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) son una clase importante de receptores acoplados a la proteína G. Se cree que la serotonina tiene un papel en los procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria, sueño, termorregulación, el estado de ánimo, actividad motora, dolor, conducta sexual y agresiva, el apetito, regulación neurodegenerativa, y ritmos biológicos. No resulta sorprendente que la serotonina esté unida a estados patofisiológicas tales como la ansiedad, depresión, trastornos obsesivos compulsivos, esquizofrenia, suicidio, autismo, migraña, emesis, alcoholismo, y trastornos neurodegenerativos. Con respecto a las soluciones para tratamientos antipsicóticos centradas en los receptores de la serotonina, estos tipos de agentes terapéuticos pueden dividirse generalmente en dos clases, los "típicos" y los "atípicos." Ambos tienen efectos antipsicóticos, pero los típicos incluyen también efectos secundarios concomitantes relacionados con las funciones motoras (síndromes extrapiramidales, por ejemplo, relamerse los labios, balanceo de la lengua, movimiento locomotor, etc.). Se cree que dichos efectos secundarios están asociados a que los compuestos interactúan con otros receptores, tales como el receptor D_2 de la dopamina humana en la ruta nigroestriatal. Por lo tanto, se prefiere un tratamiento atípico Se considera que haloperidol es un antipsicótico típico, y se considera que clozapina es un antipsicótico atípico.

Los receptores de la serotonina se dividen en siete subfamilias, denominadas 5-HT a 5-HT_7, inclusive. Estas subfamilias se dividen además en subtipos. Por ejemplo, la subfamilia 5-HT_2 se divide en tres subtipos de receptores: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, y 5-HT_{2C}. El receptor 5-HT_{2C} humano se aisló y clonó por vez primera en 1987, y el receptor 5-HT_{2C} humano se aisló y clonó por vez primera en 1990. Se cree que estos dos receptores son el sitio de acción de los fármacos alucinógenos. De manera adicional, se cree que los antagonistas de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} son útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad, psicosis, y trastornos de la alimentación.

Sumario de la invención

Un aspecto de la presente invención abarca determinados derivados de pirazol tal como se muestra en la Fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal, solvato o hidrato de los mismos; donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, alquilarilo C_1-C_6, arilo, -cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, heteroarilo, y nitro; y donde alquilo arilo y heteroarilo C_1-C_6,se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, alquenilo (C_2-C_6), alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6 carboxamida alquil C_1-C_6 sulfonamida alquil C_1-C_6 sulfinilo alquil C_1-C_6 sulfonilo alquiltio C_1-C_6, alquilureílo C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, alquinilo C_1-C_6, amino, carbo-C_1-C_6-alcoxi, carboxamida,

carboxi, ciano, -cicloalquilo C_3-C_7, dialquilamino C_2-C_6, dialquil C_2-C_6 carboxamida, dialquil C_2-C_6 sulfonamida, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6 sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 sulfonilo, haloalquiltio C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfonamida y tiol; o

R' y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un grupo carbociclilo C3-C7 o un grupo heterociclilo C3-C7 sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, alquenilo (C_2-C_6), alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6 carboxamida alquil C_1-C_6 sulfonamida, alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo alquiltio C_1-C_6, alquilureílo C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, amino, carbo-C_1-C_6-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, -cicloalquilo C_3-C_7, dialquilamino C_2-C_6, dialquil C_2-C_6 carboxamida, dialquil C_2-C_6 sulfonamida, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6 sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 sulfonilo, haloalquiltio C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, sulfonamida y tiol;

R3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C6 y arilo; y donde arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, alquenilo C_2-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6 carboxamida alquil C_1-C_6 sulfonamida alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo, alquiltio C_1-C_6, alquilureílo C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, amino, carbo-C_1-C_6-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, -cicloalquilo C_3-C_7, dialquilamino C_2-C_6, dialquil C_2-C_6 carboxamida, dialquil C_2-C_6 sulfonamida, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6 sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 sulfonilo, haloalquiltio C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfonamida y tiol;

A y X son cada uno -CH_2CH_2-, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C1-C4, alquilo C1-C3, carboxi, ciano, haloalquilo C1-C3, halógeno, hidroxilo y oxo; J es -CH_2CH_2-o -C(=NOMe)CH_2-sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_3, carboxi, ciano, haloalquilo C_1-C_3, halógeno, hidroxilo y oxo; y

Ar es arilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, alquenilo (C_2-C_6), alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6 carboxamida alquil C_1-C_6 sulfonamida alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo alquiltio C_1-C_6, alquilureílo C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, amino, carbo-C_1-C_6-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, -cicloalquilo C_3-C_7, dialquilamino C_2-C_6, dialquil C_2-C_6 carboxamida, dialquil C_2-C_6 sulfonamida, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6 sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 sulfonilo, haloalquiltio C_1-C_6, halógeno, heterociclilo C_3-C_7, hidroxilo, nitro, sulfonamida y tiol.

Un aspecto de la presente invención se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar los trastornos mediados por 5-HT_{2A} que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar los trastornos mediados por 5-HT_{2A} seleccionados entre el grupo que consiste en enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, y fibrilación atrial en un individuo que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar los trastornos del sueño en un individuo que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar disomnias.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar el insomnio.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar parasomnias.

Se describen también en el presente documento métodos para aumentar la onda del sueño lenta.

Se describen también en el presente documento métodos para mejorar la consolidación del sueño.

Se describen también en el presente documento métodos para mejorar el mantenimiento del sueño.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar las dolencias asociadas con la agregación plaquetaria en un individuo que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre durante una angioplastia o cirugía de derivación coronaria que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad eficaz de

un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también en el presente documento métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación atrial, que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también métodos para tratar trastornos relacionados con la diabetes en un individuo que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo que comprenden administrar a dicho individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar la hipertensión en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar el dolor en un individuo que comprenden administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una disomnia.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del insomnio.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una parasomnia.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para aumentar la onda del sueño lenta.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para mejorar la consolidación del sueño.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para mejorar el mantenimiento del sueño.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A}

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, y fibrilación atrial.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una dolencia asociada con la agregación plaquetaria.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en una angioplastia o cirugía de derivación coronaria en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamente para la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para la reducción del riesgo de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación atrial.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} en el cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A} seleccionado entre el grupo que consiste en enfermedad de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, y fibrilación atrial.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno del sueño en el cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para uso en un método para el tratamiento de una disomnia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento del insomnio.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de una parasomnia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para aumentar el sueño de onda lenta.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para mejorar la consolidación del sueño.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para mejorar el mantenimiento del sueño.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de una dolencia asociada con la agregación plaquetaria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en una angioplastia o cirugía de derivación coronaria en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo que padece fibrilación atrial.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes en el cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de una leucoencefalopatía multifocal progresiva en el cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento de la hipertensión.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la presente invención para el uso en un método para el tratamiento del dolor.

Un aspecto de la presente invención se refiere a los procedimientos para preparar una composición que comprenden premezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Estos y otros aspectos de la invención descritos en el presente documento se mostrarán con mayor detalle a medida que se desarrolla la patente.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra un esquema sintético general para la preparación de los compuestos de Fórmula (Ia). Se hizo reaccionar un derivado de piperazina monoprotegido con Boc con una bromo cetona, se eliminó el grupo Boc y la piperazina se aciló posteriormente con un derivado de pirazol. A continuación, la cetona puede experimentar una transformación adicional al alcohol o la oxima.
La **Figura 2** muestra un segundo esquema sintético general para la preparación de los compuestos de Fórmula (Ia). El derivado de piperazina monoprotegido con Boc se puede alquilar con un bromuro de alquilo o hacerse reaccionar con un ácido carboxílico y reducirse posteriormente para dar la alquilpiperazina-W. En la eliminación del grupo protegido con Boc, se prepararon compuestos de Fórmula (Ia) mediante acilación del nitrógeno de la piperazina con un derivado de ácido pirazol carboxílico en presencia de HATU. Estos compuestos se pueden alquilar mediante tratamiento con n-butillitio y yoduro de metilo.
La **Figura 3** muestra la bromación o cloración de determinados derivados de pirazol de Fórmula (Ia) mediante tratamiento con W-bromosuccinimida o W-clorosuccinimida respectivamente. Se muestra también un acoplamiento de Suzuki entre un 4-halopirazol y un ácido borónico aromático.
La **Figura 4** muestra un tercer esquema sintético general para la preparación de compuestos de (Ia). Aquí, el derivado de piperazina monoprotegido con Boc se aciló en primer lugar con un derivado de ácido pirazol carboxílico en presencia de HATU. La desprotección catalizada por ácido del grupo W-Boc fue seguida por la alquilación del segundo nitrógeno de la piperazina con un haluro de alquilo.
La **Figura 5** muestra la eficacia del compuesto 35 en la atenuación de la hipolocomoción inducida por DOI en ratas. La **Figura 6** muestra la eficacia del compuesto 7 en la atenuación de la hipolocomoción inducida por DOI en ratas.

Descripción detallada de la invención

DEFINICIONES

Por claridad y consistencia, se usaran las siguientes definiciones a lo largo de este documento de patente.

Se pretende que el término "**agonistas**" signifique restos que interactúan y activan el receptor, tales como el receptor de la serotonina 5-$HT_{2A,}$ e inicien una respuesta fisiológica o farmacológica característica de este receptor. Por ejemplo, cuando los restos activan la respuesta intracelular tras la unión del receptor, o potencian la unión de GTP a las membranas.

Se pretende que el término "**antagonistas**" signifique restos que se unen competitivamente al receptor en el mismo sitio que los agonistas (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activan la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor, y pueden por tanto inhibir las respuestas intracelulares por los agonistas o agonistas parciales. Los antagonistas no disminuyen el valor inicial de la respuesta intracelular en ausencia de un agonista o agonista parcial.

Se pretende que el término "**contacto o poner en contacto**" se pretende que signifique reunir los restos indicados juntos, tanto en un sistema in vitro como en un sistema in vivo. De esta manera, "poner en contacto" un receptor de la serotonina 5-HT_{2A} con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo, preferentemente un ser humano, que tiene un receptor de la serotonina 5-HT_{2a}, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o más purificada que contiene un receptor de la serotonina 5-HT_{2A}.

El término "**que necesita tratamiento**" y el término "**que necesita del mismo**" cuando se refieren a un tratamiento se usan de manera indistinta para significar un criterio emitido por un cuidador (por ejemplo, médico, enfermera, enfermera en prácticas, etc. en el caso de seres humanos; veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) que un individuo animal requiere o que recibirá un beneficio procedente del tratamiento. Este criterio se emite basándose en una variedad de factores que están entre las capacidades del cuidador experto, pero que incluye el conocimiento de que un individuo o animal está enfermo, o va a estar enfermo, como resultado de una enfermedad, dolencia o trastorno que se puede tratar mediante los compuestos de la invención. De acuerdo con ello, los compuestos de la invención se pueden usar de una manera protectora o preventiva; o bien los compuestos de la invención se pueden usar para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, dolencia o trastorno.

Se pretende que el término "**individuo**" signifique cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos, o primates, y lo más preferente seres humanos.

Se pretende que el término "**agonistas inversos**" signifique restos que se unen a la forma endógena del receptor o a la forma constitutivamente activada del receptor, y que inhiben el valor inicial de la respuesta iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel normal de actividad que se observa en ausencia de agonistas o agonistas parciales, o disminuyen la unión de GTP a las membranas. Preferentemente, el valor inicial de la respuesta intracelular se inhibió en presencia del agonista inverso en al menos un 30%, más preferentemente en al menos un 50%, y lo más preferente en al menos un 75%, en comparación con el valor inicial de la respuesta en ausencia del agonista inverso.

Se pretende que el término "**modulado o modular**" signifique un aumento o disminución en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad concreta, función o molécula.

Se pretende que el término "**composición farmacéutica**" signifique una composición que comprende al menos un principio activo; incluyendo pero sin limitarse a, sales, solvatos e hidratos de los compuestos de la presente invención; por lo cual la composición es adecuada para investigar un resultado eficaz especificado en un mamífero (por ejemplo, sin limitación, un ser humano). Las personas normalmente expertas en la materia entenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado basándose en las necesidades del experto.

Se pretende que el término "cantidad terapéuticamente eficaz" signifique la cantidad de compuesto o agente farmacéutico activo que estimula la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, en un animal, individuo o ser humano que es deseada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista o cuidador; o por un individuo, que incluye uno o más de los siguientes:

(1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, evitar una enfermedad, dolencia o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, dolencia o trastorno pero que no ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad,
(2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, dolencia o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, dolencia o trastorno (es decir., detener el desarrollo adicional de la patología y/o la sintomatología), y
(3) Mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, dolencia o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, dolencia o trastorno (es decir., invertir la patología y/o la sintomatología).

GRUPO QUÍMICO, RESTO O RADICAL

Se pretende que el término "**acilo C_1-C_6**" signifique un radical alquilo C_1-C_6 unido al carbono de un grupo carbonilo donde la definición de alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento; algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: acetilo, propionilo, n-butanoílo, iso-butanoílo, sec-butanoílo, t-butanoílo (es decir, pivaloílo), pentanoílo, y similares.

Se pretende que el término "**aciloxi C_1-C_6**" signifique un radical acilo unido a un átomo de oxígeno donde acilo tiene la misma definición que se ha descrito en el presente documento; algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi C_1-C_5, algunas realizaciones son cuando aciloxi es aciloxi C_1-C_4. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, iso-butanoiloxi, sec-butanoiloxi, t-butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi, y similares.

Se pretende que el término "**alquenilo C_2-C_6**" signifique un radical que contiene 2 a 6 carbonos donde al menos está presente un doble enlace carbono-carbono, algunas realizaciones tienen 2 a 5 carbonos, algunas realizaciones tienen 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones tienen 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Los isómeros E y Z están abarcados por el término "**alquenilo**." Adicionalmente, el término "**alquenilo**" incluye di y tri alquenilos. De acuerdo con ello, si está presente más de un doble enlace entonces los enlaces pueden ser todos E o todos Z o una mezcla de los mismos. Los ejemplos de un alquenilo incluyen vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2,4-hexadienilo y similares.

Se pretende que el término "**alcoxi C_1-C_6**" signifique un radical alquilo C_1-C_6, tal como se ha definido en el presente documento, unido directamente a un átomo de oxígeno, algunas realizaciones tienen 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones tienen 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones tienen 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 1 o 2 carbonos. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, f-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y similares.

Se pretende que el término "**alquilo C_1-C_6**" signifique un carbono lineal o ramificado que contiene 1 a 6 carbonos, algunas realizaciones tienen 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones tienen 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones tienen 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 1 o 2 carbonos. Los ejemplos de un alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, f-butilo, pentilo, iso-pentilo, f-pentilo, neo-pentilo,

1-metilbutilo [es decir, $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-metilbutilo [es decir, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2$], n-hexilo y similares.

Se pretende que el término "**alquil C_1-C_6 arilo**" signifique un radical alquilo C_1-C_6 unido a un radical de anillo aromático que contiene de 6 a 10 carbonos en el anillo donde el radical alquilo y el radical arilo tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a tolilo y xililo.

Se pretende que el término "**alquil C_1-C_6 carboxamido**" o "alquil **C_1-C_6 carboxamida**" signifique un único grupo alquilo C_1-C_6 unido tanto al carbono como al nitrógeno de un grupo amida, donde alquilo tiene la misma definición que se encuentra en el presente documento. El alquil C_1-C_6 carboxamido puede estar representado por los siguientes:

Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: N-metilcarboxamida, N-etlcarboxamida, N-n-propilcarboxamida, N-iso-propilcarboxamida, N-n-butilcarboxamida, N-sec-butilcarboxamida, N-iso-butilcarboxamida, N-f-butilcarboxamida y similares.

Se pretende que el término "**alquil C_1-C_6 sulfinilo**" signifique un radical alquilo C_1-C_6 unido al azufre de un radical sulfóxido que tiene la fórmula: -S(O)-donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, iso-propilsulfinilo, n-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo, f-butilsulfinilo, y similares.

Se pretende que el término "**alquil C_1-C_6 sulfonamida**" signifique los grupos que se muestran a continuación:

donde alquilo C_1-C_6 tiene la misma definición que se describe en el presente documento.

Se pretende que el término "**alquil C_1-C_6 sulfonilo**" signifique un radical alquilo C_1-C_6 unido al azufre de un radical sulfona que tiene la fórmula: $-S(O)_2$-donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, iso-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, iso-butilsulfonilo, f-butilsulfonilo, y similares.

Se pretende que el término "**alquiltio C_1-C_6**" signifique un radical alquilo C_1-C_6 unido a un átomo de azufre (es decir., -S-) donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: metilsulfanilo (es decir, CH_3S-), etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, iso-propilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, iso-butilsulfanilo, f-butilsulfanilo, y similares.

Se pretende que el término "**alquil C_1-C_6 ureílo**" signifique el grupo de la fórmula: -NC(O)N-donde uno o ambos de los nitrógenos están sustituidos con el mismo o diferente grupo alquilo C_1-C6 donde alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. los ejemplos de un alquilureílo incluyen, pero no se limitan a: $CH_3NHC(O)NH$-, $NH_2C(O)NCH_3$-, $(CH_3)_2NC(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3$-, y similares.

Se pretende que el término "**alquinil C_2-C_6**" signifique un radical que contiene 2 a 6 carbonos y al menos un triple enlace carbono-carbono, algunas realizaciones tienen 2 a 4 carbonos, algunas realizaciones tienen 2 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 2 carbonos. Los ejemplo de un alquinilo incluyen, pero no se limitan a: etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y similares. El término "alquinilo" incluye di y triinos.

Se pretende que el término **"amino**" signifique el grupo $-NH_2$.

Se pretende que el término "**alquil C_1-C_6 amino**" signifique un radical alquilo unido a un radical -NH-radical donde el radical alquilo tiene el mismo significado que se describe en el presente documento. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, sec-butilamino, iso-butilamino, f-butilamino, y similares. Algunas realizaciones son "alquil C1-C2 amino."

Se pretende que el término "**arilo**" signifique un radical de anillo aromático que contiene de 6 a 10 carbonos en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo, y naftilo.

Se pretende que el término "**carboalcoxi-C_1-C_6**" signifique un éster de alquilo C_1-C_6 de un ácido carboxílico, donde el grupo alquilo es como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: carbometoxi [-C(=O)OCH_3], carboetoxi, carbopropoxi, carboisopropoxi, carbobutoxi, carbo-sec-butoxi, carbo-iso-butoxi, carbo-f-butoxi, carbo-n-pentoxi, carbo-iso-pentoxi, carbo-f-pentoxi, carbo-neo-pentoxi, carbo-n-hexiloxi, y similares.

Se pretende que el término "**carbociclilo C3-C7**" o "**C3-C7 carbocíclico**" signifique un anillo de carbono no aromático (es decir, cicloalquilo C_3-C_7 o cicloalquenilo C_4-C_7 tal como se ha definido en el presente documento).

Se pretende que el término "**carboxamida**" signifique el grupo -$CONH_2$.

Se pretende que el término "**carboxi**" o "**carboxilo**" signifique el grupo -CO_2H; denominado también como un grupo de ácido carboxílico.

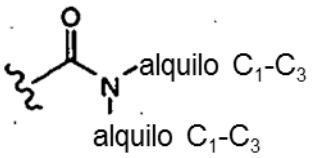
Se pretende que el término "**ciano**" signifique el grupo -CN.

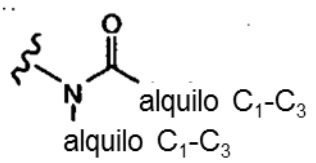
Se pretende que el término "**cicloalquenilo C_4-C_7**" signifique un radical de anillo no aromático que contiene 4 a 7 átomos del anillo y al menos un doble enlace; algunas realizaciones contienen 4 carbonos; algunas realizaciones contienen 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 6 carbonos; algunas realizaciones contienen 7 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y similares.

Se pretende que el término "**cicloalquilo C_3-C_7**" signifique un radical de anillo saturado que contiene 3 a 7 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 6 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 5 carbonos; algunas realizaciones contienen 5 a 7 carbonos; algunas realizaciones contienen 3 a 4 carbonos. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

Se pretende que el término "**dialquil C_2-C_6 amino**" signifique un amino sustituido con dos de los mismos o diferentes radicales de alquilo C_1-C_3 donde el radical alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a: dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino, propilisopropilamino y similares. Algunas realizaciones son "**dialquil C_1-C_4 amino**."

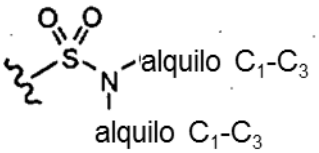
Se pretende que el término "dialquil **C_2-C_6 carboxamido**" o "**dialquil C_2-C_6 carboxamida**" signifique dos radicales alquilo, que son iguales o diferentes, unidos a un grupo amida, donde alquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Un dialquil C_2-C_6 carboxamido puede estar representado por los siguientes grupos:

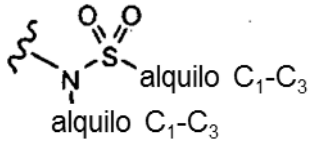




donde C_1-C_3 tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos de dialquilcarboxamida incluyen, pero no se limitan a: W,W-dimetilcarboxamida, W-metil-W-etilcarboxamida, W,W-dietilcarboxamida, W-metil-W-isopropilcarboxamida, y similares.

Se pretende que el término "dialquil **C_1-C_6 sulfonamida**" signifique uno de los siguientes grupos que se muestran a continuación:





donde C_1-C_3 tiene la misma definición que se describe en el presente documento, por ejemplo, pero sin limitarse a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, y similares.

Se pretende que el término "**haloalcoxi C_1-C_6**" signifique un haloalquilo C_1-C_6, tal como se ha definido en el presente documento, que se une directamente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

Se pretende que el término "**haloalquilo C_1-C_6** signifique un grupo alquilo C_1-C_6, definido en el presente documento, donde el alquilo está sustituido con un halógeno hasta sustituirse completamente y un haloalquilo C_1-C_6 sustituido completamente puede estar representado por la fórmula C_nL_{2n+1} donde L es un halógeno y "n" es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; cuando está presente más de un halógeno, entonces pueden ser iguales o diferentes y seleccionarse entre el grupo que consiste en F, Cl, Br e I, preferentemente F, algunas realizaciones tienen 1 a 5 carbonos, algunas realizaciones tienen 1 a 4 carbonos, algunas realizaciones tienen 1 a 3 carbonos, y algunas realizaciones tienen 1 o 2 carbonos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorodifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo y similares.

Se pretende que el término "**haloalquil C_1-C_6 sulfinilo**" signifique un radical haloalquilo C_1-C_6 unido al átomo de azufre de un grupo sulfóxido que tiene la fórmula: -S(O)-donde el radical haloalquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: trifluorometilsulfinilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfinilo, 2,2-difluoroetilsulfinilo y similares.

Se pretende que el término "**haloalquil C_1-C_6 sulfonilo**" signifique un radical haloalquilo C_1-C_6 unido al átomo de azufre de un grupo sulfona que tiene la fórmula: -$S(O)_2$-donde haloalquilo tiene la misma definición que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: trifluorometilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo y similares.

Se pretende que el término "**haloalquiltio C_1-C_6**" signifique un radical haloalquilo C_1-C_6 unido directamente a un azufre donde el haloalquilo tiene el mismo significado que se describe en el presente documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: trifluorometiltio (es decir, CF_3S-, denominado también como trifluorometilsulfanilo), 1,1-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio y similares.

Se pretende que el término "**halógeno**" o "**halo**" signifique un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

Se pretende que el término "**heteroarilo**" signifique un sistema de anillo aromático que puede ser un único anillo, dos anillos fusionados o tres anillos fusionados donde al menos un carbono del anillo está sustituido con un heteroátomo seleccionado entre, por ejemplo, pero sin limitación, el grupo que consiste en O, S y N donde el N puede estar sustituido opcionalmente con H, acilo C_1-C_4 o alquilo C_1C_4. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: piridilo, benzofuranilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 1H-benzimidazolilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y similares: En algunas realizaciones, el heteroátomo se selecciona entre, por ejemplo, pero sin limitación, el grupo que consiste en O, S y N, donde N está sustituido con H (es decir, NH), Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: pirrolilo, indolilo, 1H-benzoimidazol-2-ilo, y similares.

Se pretende que el término "**C_3-C_7heterocíclico**" o " **heterociclilo C_3-C_7** " signifique un anillo de carbono no aromático (es decir, cicloalquilo C_3-C_7 o cicloalquenilo C_4-C_7 tal como se define en el presente documento) donde uno, dos o tres carbonos del anillo están sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre, por ejemplo, pero sin limitación, el grupo que consiste en O, S, S(O), $S(O)_2$, NH, donde el N puede estar opcionalmente sustituido tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el nitrógeno está opcionalmente sustituido con acilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4, y los átomos de carbono del anillo están opcionalmente sustituidos con oxo o un tiooxo formando de esta manera un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El grupo heterocíclico puede estar ligado/unido a cualquier átomo del anillo disponible, por ejemplo, carbono del anillo, nitrógeno del anillo, y similares. El grupo heterocíclico es un anillo de 3, 4, 5, 6 o7-miembros. Los ejemplos de un grupo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a: aziridin-1-ilo, aziridin-2-ilo, azetidin-1-ilo, azetidin-2-ilo, azetidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, piperazin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, prrolidin-3-ilo, [1,3]-dioxolan-2-ilo, tiomorfolin-C_4-ilo, [1,4]oxazepan-4-ilo, 1,1-dioxotiomorfoolin-4-ilo, azepan-1-ilo, azepan-2-ilo, azepan-3-ilo, azepan-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, y similares.

Se pretende que el término "**hidroxilo**" signifique el grupo -OH.

Se pretende que el término "**nitro**" signifique el grupo -NO_2.

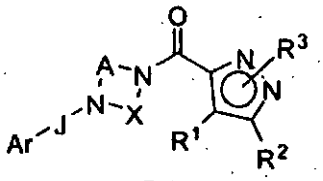
Se pretende que el término "**oxo**" signifique el sustituyente =O, de acuerdo con ello, como resultado, cuando un carbono está sustituido por un grupo "**oxo**" el nuevo grupo resultante procedente del carbono y el oxo juntos es un grupo carbonilo.

Se pretende que el término "**sulfonamida**" signifique el grupo -SO_2NH_2.

Se pretende que el término "**tiol**" signifique el grupo -SH.

COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN:

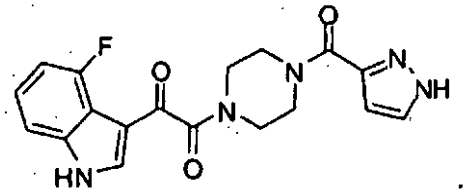
Un aspecto de la presente invención se refiere a determinados compuestos tal como se muestra en la Fórmula (Ia):



(Ia)

o una sal, hidrato o solvato de los mismos; donde R, R^2, R^3, Ar, A, X y J tienen las mismas definiciones que se describen en el presente documento, más arriba y más abajo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son diferentes de 1-(4-(1 H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)etano-1,2-diona, representado por la siguiente fórmula:



Se aprecia que determinadas características de la invención, que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, pueden proporcionarse también combinadas en una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, pueden proporcionarse también por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones que pertenecen a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, R^1, R^2, R^3, Ar, A, X y J) contenidos en las fórmulas químicas genéricas descritas en el presente documento, por ejemplo, **Ia, Ic** e **Ie**) están abarcadas específicamente por la presente invención exactamente como si se describieran de forma explícita, en la extensión en que dichas combinaciones abarcan compuestos que dan como resultado compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar caracterizados y ensayados para la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones relacionadas en las realizaciones que describen dichas variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritos en el presente documento, se abarcan también específicamente por la presente invención exactamente como si cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos y subcombinación de usos e indicaciones médicas se describieran de forma explícita en el presente documento.

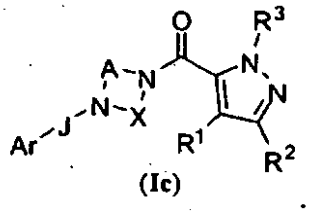
Tal como se usa en el presente documento, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico está sustituido por un sustituyente o grupo no de hidrógeno, el sustituyente o grupo no de hidrógeno puede ser monovalente o divalente. Cuando el sustituyente o grupo es divalente, entonces se entiende que este grupo está sustituido adicionalmente con otro sustituyente o grupo. Cuando un grupo químico en el presente documento esta "sustituido" puede tener la sustitución de todas las valencias completa; por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido por 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 sustituyentes y similar. Del mismo modo, "sustituido con uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente permitidos por el grupo. Además, cuando un grupo está sustituido con más de un grupo, los sustituyentes pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

Los compuestos de la invención pueden incluir también formas tautómeras, tales como tautómeros de cetoenol, y similares. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma por una sustitución adecuada. Se entiende que las diversas formas tautómeras están comprendidas en el alcance de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la invención pueden incluir también todos los isótopos de átomos que se incluyan en los intermedios y/o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

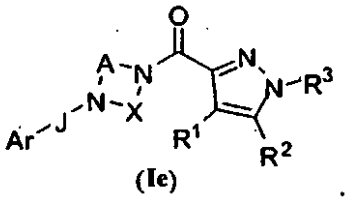
Se entiende y aprecia que los compuestos de Fórmula (**Ia**) y fórmulas derivadas de la anterior pueden tener uno o más centros quirales, y por tanto pueden existir como enantiómeros y/o diastereómeros. Se entiende que la invención se extiende a y abarca los mencionados enantiómeros, diastereómeros y sus mezclas, incluyendo pero sin limitarse a racematos. Se entiende que los compuestos de Formula (**Ia**) y las fórmulas usadas a lo largo de esta divulgación están previstas para representar todos los enantiómeros individuales y sus mezclas, a no ser que se indique o se muestre de otra manera.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de Fórmula (**Ic**):



(Ic)

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de Fórmula Formula (**Ie**):



(Ie)

En algunas realizaciones, cada R^1 and R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6, alquilarilo C_1-C_6, arilo, -cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, heteroarilo, y nitro.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, 2-metilfenilo, fenilo, ciclopropilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, iodo, furan-2-ilo y nitro.

En algunas realizaciones, R^1 es H, halógeno o alquil C_1-C_6 arilo; y R^2 es H, alquilo C_1-C_6, arilo, -cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, heteroarilo o nitro.

En algunas realizaciones, R' es H, flúor, cloro, bromo, yodo o 2-metilfenilo y R^2 es H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, fenilo, ciclopropilo, trifluorometilo, furan-2-ilo o nitro.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un carbociclilo C_3-C_7.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un carbociclilo C_5.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C6 y arilo; y donde arilo está sustituido opcionalmente con alcoxi C_1-C_6.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C1-C6 y arilo; y donde arilo está sustituido opcionalmente con metoxi.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en H, metilo, etilo, t-butilo, fenilo y 4-metoxifenilo.

En algunas realizaciones, A y X son cada uno $-CH_2CH_2-$, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, A y X son cada uno $-CH_2CH_2-$, sustituido cada uno opcionalmente con metilo.

En algunas realizaciones, A y X son cada uno independientemente $-CH_2CH_2-$o $-CH(CH_3)CH_2-$En algunas realizaciones, J es $-CH_2CH_2-$sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, hidroxilo, oxo y=NO-alquilo C_1-C_3.

En algunas realizaciones, J es $-CH_2CH_2-$sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, hidroxilo, oxo y $=NOCH_3$.

En algunas realizaciones, J es $-CH_2CH_2=$, $-C(=NOCH_3)CH_2-$, $-C=OCH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$,$-C(CH_3)_2CH_2-$, o $-CHOHCH_2-$.

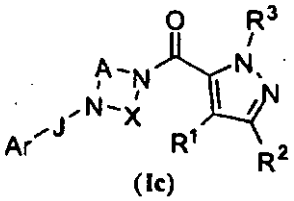
En algunas realizaciones, Ar es arilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6 sulfonilo haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno y heterociclilo.

En algunas realizaciones, Ar es arilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metoxi, metanosulfonilo, trifluorometoxi,

trifluorometilo, flúor, cloro y pirrolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, Ar es naftilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo y 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de Fórmula (Ic):

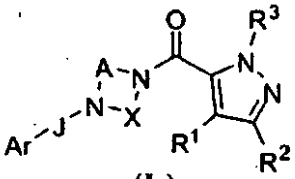


(Ic)

o una sal, solvato o hidrato de los mismos;
donde:

R' es H, halógeno o alquil C_1-C_6 arilo;
R^2 es H, alquilo C_1-C_6, arilo, -cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, heteroarilo, o nitro; o
R' y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un carbociclilo C_3-C_7;
R^3 es H, alquilo C_1-C_6, arilo, o arilo sustituido con alcoxi C_1-C_6;
A y X son cada uno -CH2CH2-, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C1-C3;
J es -CH_2CH_2-sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, hidroxilo, oxo y =NO-alquilo C_1-C_3; y
Ar es arilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6 sulfonilo haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno y heterociclilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de Fórmula (Ic):

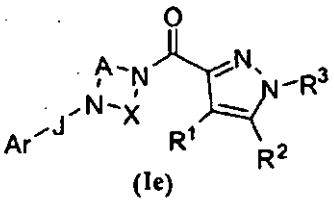


(Ic)

o una sal, solvato o hidrato de los mismos;
donde:

R^1 es H, flúor, cloro, bromo, yodo o 2-metilfenilo;
R^2 es H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, fenilo, ciclopropilo, trifluorometilo, furan-2-ilo o nitro; o R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un carbociclilo C_5; R^3 es H, metilo, etilo, t-butilo, fenilo o 4-metoxyfenilo; A y X son cada uno independientemente -CH_2CH_2-o -$CH(CH_3)CH_2$-;
J es -CH_2CH_2-, -C(=NOMe)CH_2-, -C=OCH_2-, -$CH(CH_3)CH_2$ -$C(CH_3)_2CH_2$-, o-CHOHCH_2-; y Ar es naftilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo y 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de Fórmula Formula (Ie):

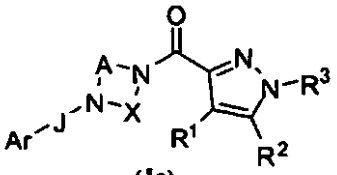


(Ie)

o una sal, solvato o hidrato de los mismos;
donde:

R' es H, halógeno o alquil C_1-C_6 arilo;
R^2 es H, alquilo C_1-C_6, arilo, -cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, heteroarilo, o nitro; o
R' y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un carbociclilo C3-C7;
R^3 es H, alquilo C_1-C_6, arilo, o arilo sustituido con alcoxi C_1-C_6;
A y X son cada uno -CH2CH2-, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C_1-C3;
J es -CH_2CH_2-sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_3, hidroxilo, oxo y =NO-alquilo C_1-C_3; y
Ar es arilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6 sulfonilo haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno y heterociclilo.

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a los compuestos de Fórmula Formula (Ie):



(Ie)

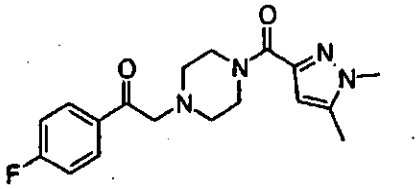
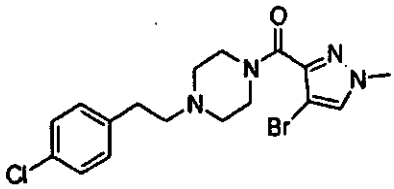
o una sal, solvato o hidrato de los mismos;
donde:

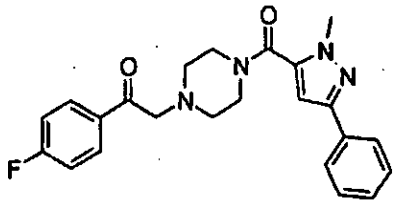
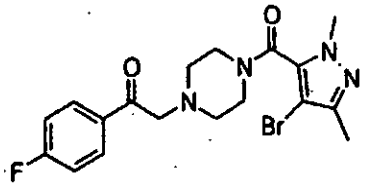
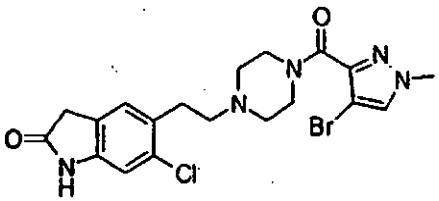
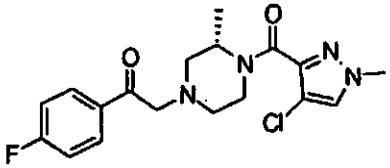
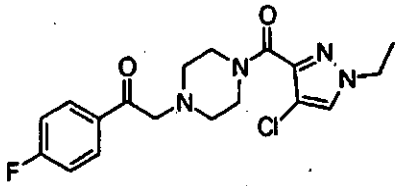
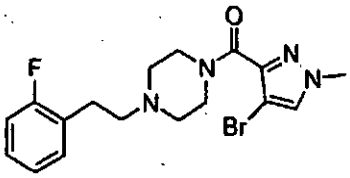
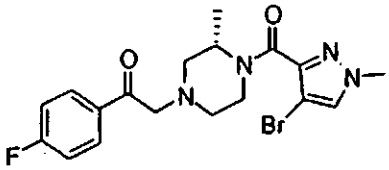
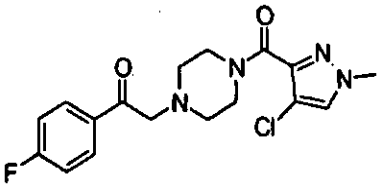
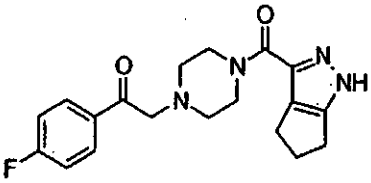
R' es H, flúor, cloro, bromo, yodo o 2-metilfenilo;
R^2 es H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, fenilo, ciclopropilo, trifluorometilo, furan-2-ilo o nitro; o R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un carbociclilo C_5; R^3 es H, metilo, etilo, t-butilo, fenilo o 4-metoxyfenilo; A y X son cada uno independientemente -CH_2CH_2-o -$CH(CH_3)CH_2$-;
J es -CH_2CH_2-, -C(=NOMe)CH_2-, -C=OCH_2-, -$CH(CH_3)CH_2$-, -$C(CH_3)_2CH_2$-, o-CHOHCH_2-; y Ar es naftilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo y 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona.

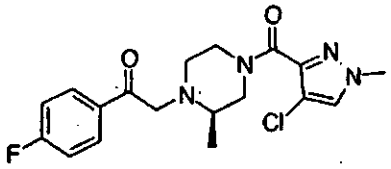
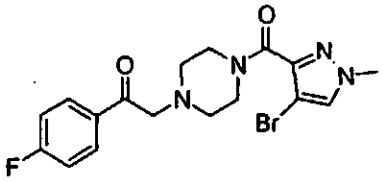
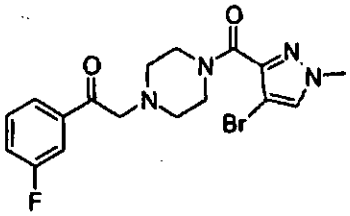
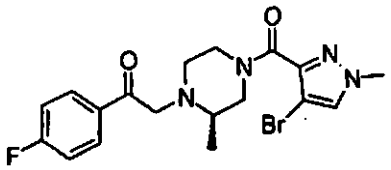
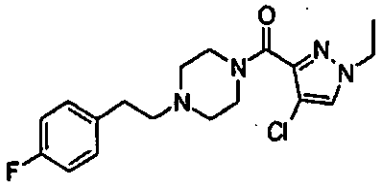
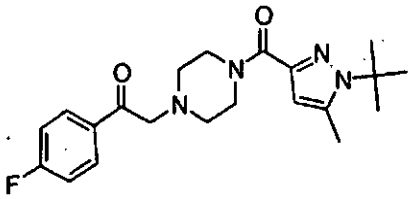
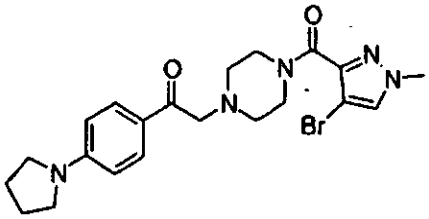
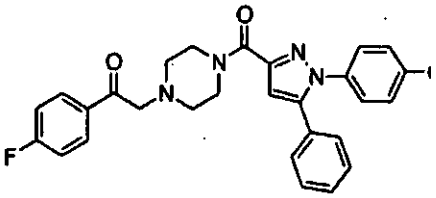
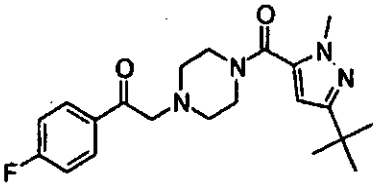
En algunas realizaciones, donde R^1, R^2 y R^3 son H; y A y X son ambos -CH_2CH_2-; y J es $(CO)_2$; entonces Ar es un resto diferente de heteroarilo sustituido con halógeno.

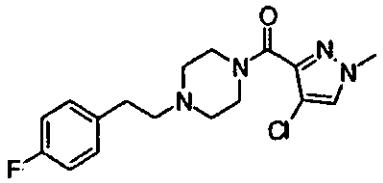
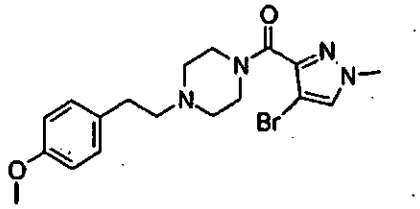
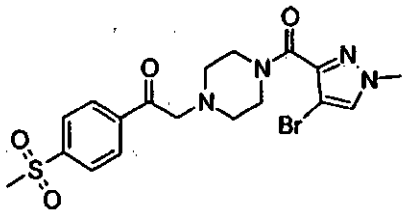
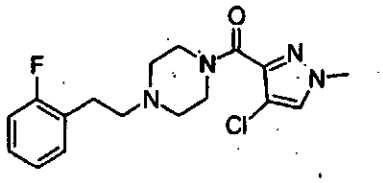
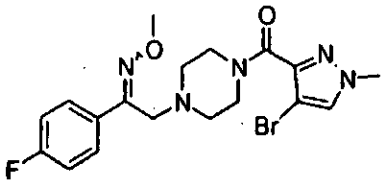
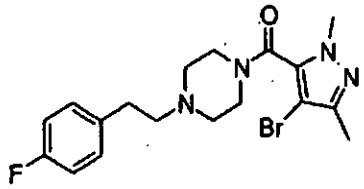
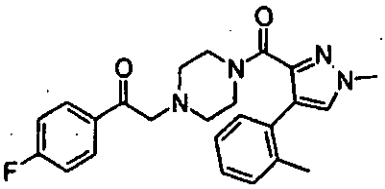
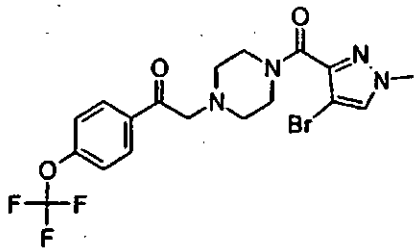
Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos seleccionados entre el siguiente grupo que se muestra en la TABLA A.

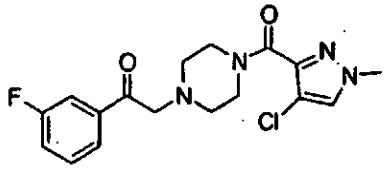
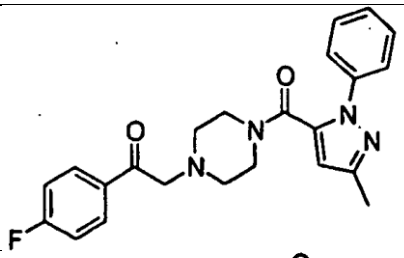
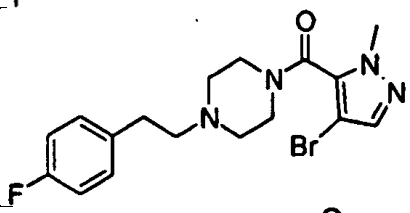
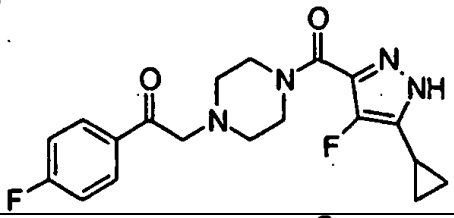
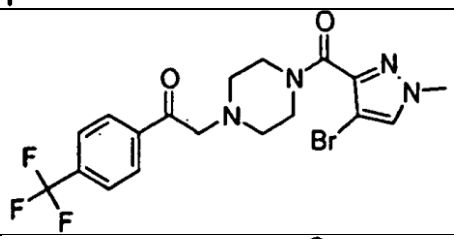
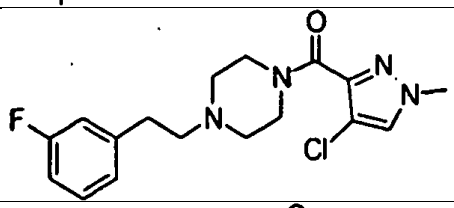
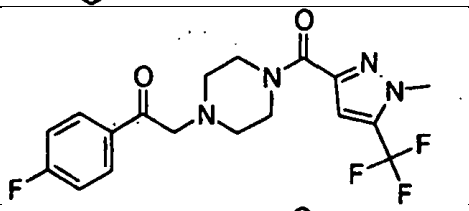
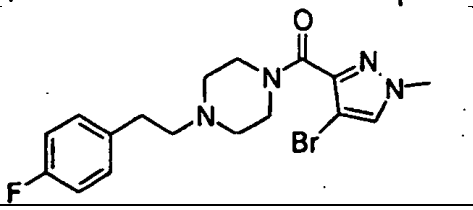
TABLA A

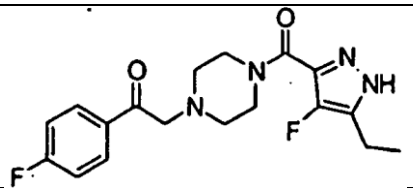
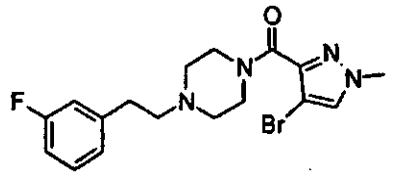
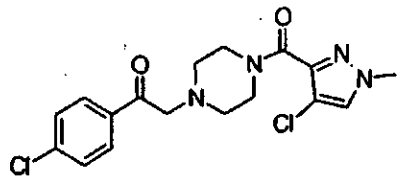
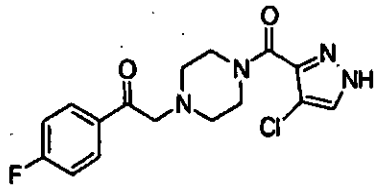
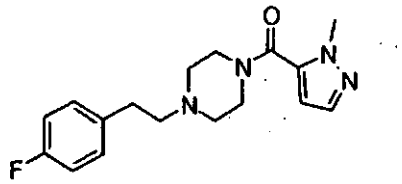
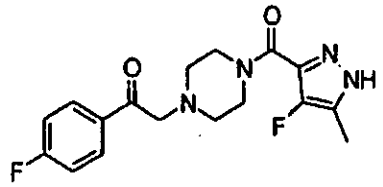
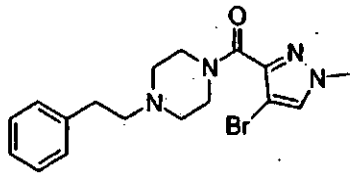
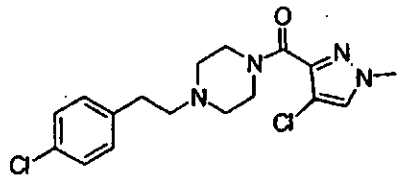
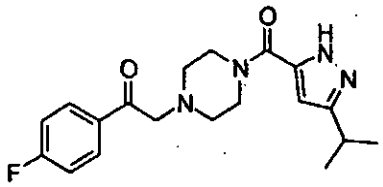
Comp. Nº.	Estructura química	Nombres Químicos
1		2-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
2		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona

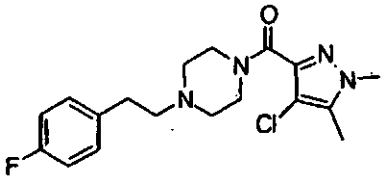
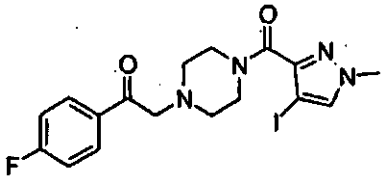
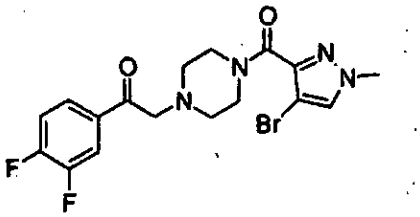
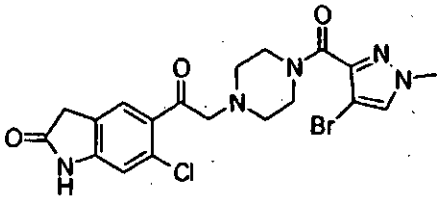
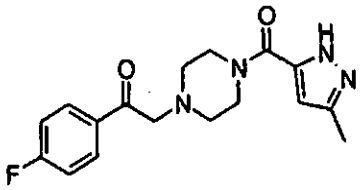
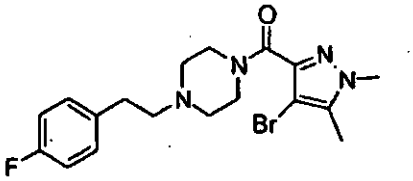
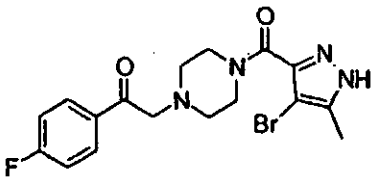
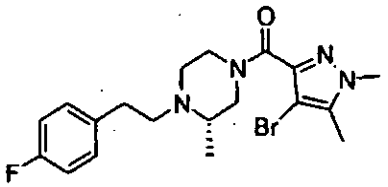
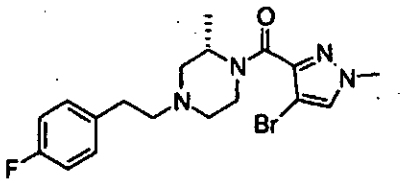
3		1-(4-Fluorofenil)-2-[4-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
4		2-[4-(4-Bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
5		5-{2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etil}-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona
6		2-[(S)-4-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-3-metill-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
7		2-[4-(4-Cloro-1 -etil-1 H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
8		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il -metanona
9		2-[(S)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-3-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
10		2-[4-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
11		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona

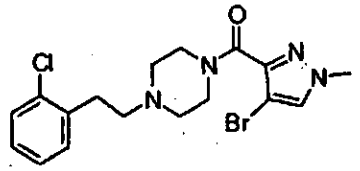
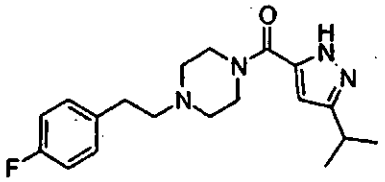
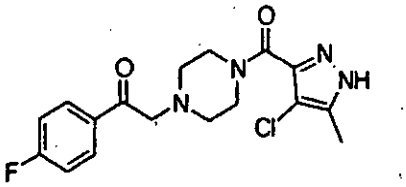
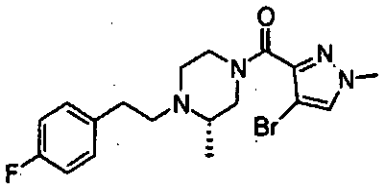
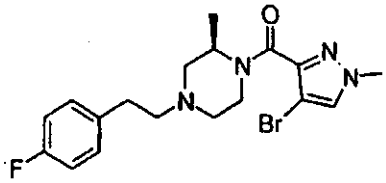
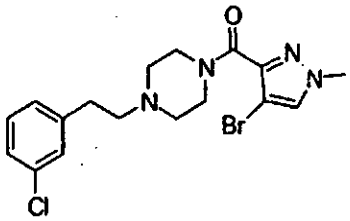
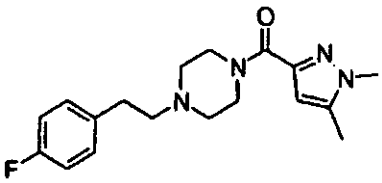
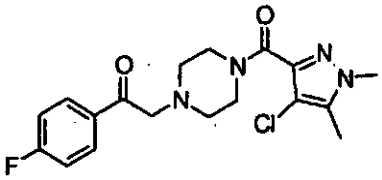
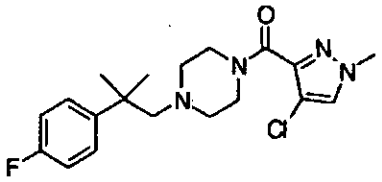
12		2-[(R)-4-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
13		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
14		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3-fluoro-fenil)-etanona
15		2-[(R)-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
16		(4-Cloro-1-etil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
17		2-[4-(1-*terc*-Butil-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
18		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etanona
19		1-(4-Fluoro-fenil)-2-{4-[1-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona
20		2-[4-(5-*terc*-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona

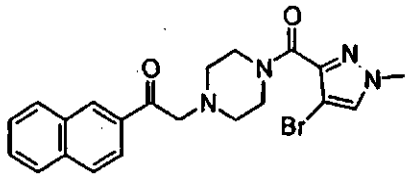
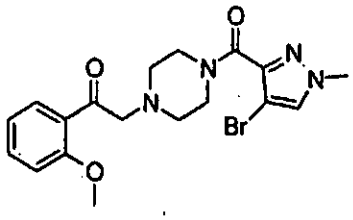
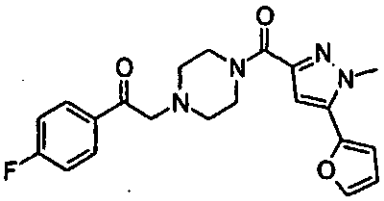
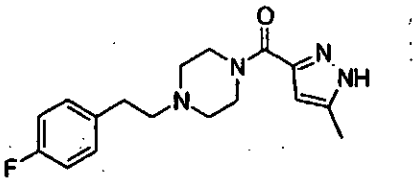
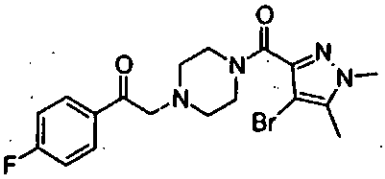
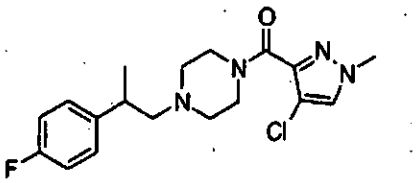
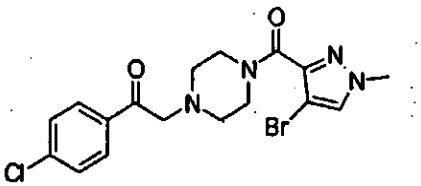
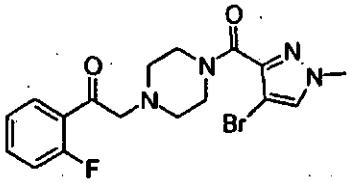
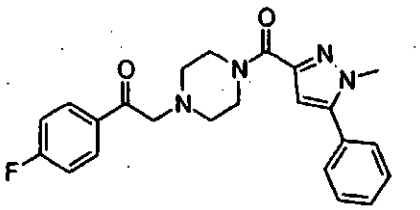
21		(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-l}-metanona
22		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-metox-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
23		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-metansulfonil-fenil)-etanona
24		(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-l}-metanona
25		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona O-metil-oxima
26		(4-Bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
27		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-4-o-tolil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
28		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona

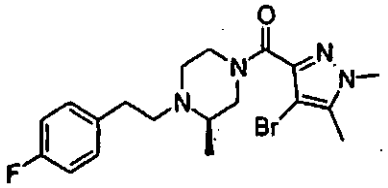
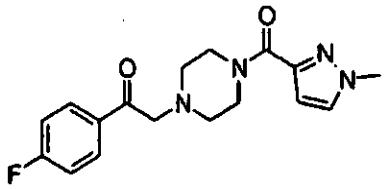
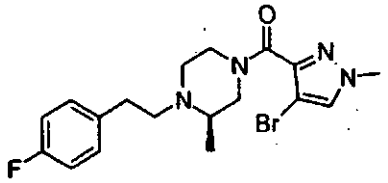
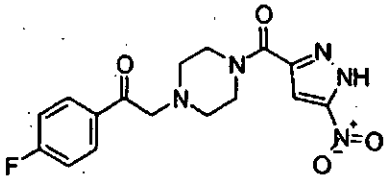
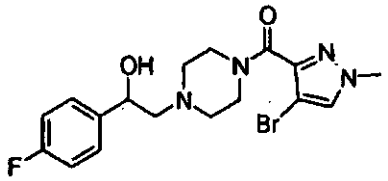
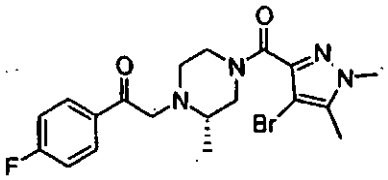
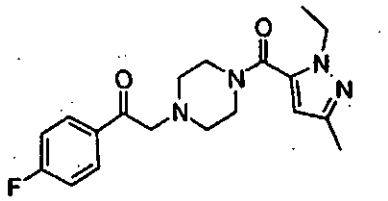
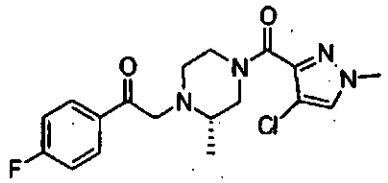
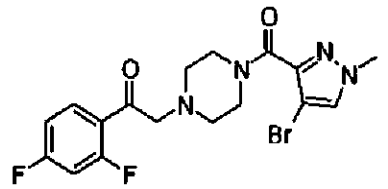
29		2-[4-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3-fluoro-fenil)-etanona
30		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
31		(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
32		2-[4-(5-Ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
33		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona
34		(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-l}-metanona
35		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
36		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona

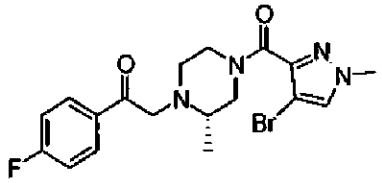
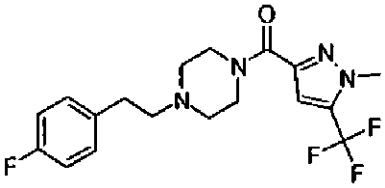
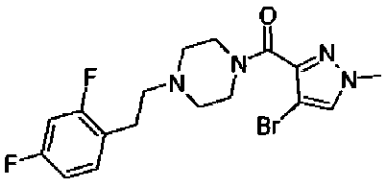
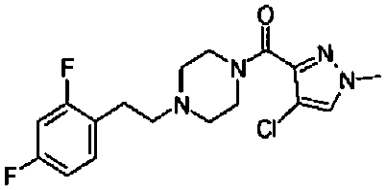
37		2-[4-(5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
38		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
39		2-[4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona
40		2-[4-(4-cloro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
41		{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metanona
42		2-[4-(4-Fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
43		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-(4-phenetil-piperazin-1-il)-metanona
44		(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
45		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-isopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona

46		(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
47		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(4-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
48		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3,4-difluoro-fenil)-etanona
49		5-{2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-acetil}-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona
50		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
51		(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
52		2-[4-(4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
53		(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona
54		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-piperazin-1-il}-metanona

55		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
56		{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(S-isopropil-2H-pirazol-3-il)-metanona
57		2-[4-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
58		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona
59		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-piperazin-1-il}-metanona
60		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
61		(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
62		2-[4-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
63		(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-piperazin-1-il}-metanona

64		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-naftalen-2-il-etanona
65		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2-metoxi-fenil)-etanona
66		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
67		{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-metanona
68		2-[4-(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
69		(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-propil]-piperazin-1-il}-metanona
70		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1(4-cloro-fenil)-etanona
71		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-fenil)-etanona
72		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona

73		(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{(R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona
74		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
75		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona
76		1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
77		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxietil]-piperazin-1-il}-metanona
78		2-[(S)-4-(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1 -il]-1 -(4-fluoro-fenil)-etanona
79		2-[4-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1 -(4-fluoro-fenil)-etanona
80		2-[(S)4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
81		2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2,4-difluoro-fenil)-etanona

82		2-[(S)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona
83		{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-metanona
84		(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona
85		(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona

De manera adicional, Los compuestos individuales y los géneros químicos de la presente invención, por ejemplo los compuestos que se encuentran en la TABLA A que incluyen los diastereómeros y enantiómeros de los mismos, abarcan todas las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, y particularmente hidratos, de los mismos.

Los compuestos de Fórmula (Ia) de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía publicada relevante que usa un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos ilustrativos de estas reacciones aparecen a partir de ahora en el presente documento en los ejemplo de funcionamiento. La protección y la desprotección se pueden llevar a cabo mediante procedimientos conocidos generalmente en la materia (véase, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G.M., Protecting Groups in Organic Syntheses, 3ª Edición, 1999 [Wiley]).

Se entiende que la presente invención abarca cada diastereómero, cada enantiómero y las mezclas de los mismos de cada compuesto y las fórmulas genéricas descritas en el presente documento exactamente como si se describieran cada una de las mismas individualmente con la designación estereoquímica de cada carbono quiral. Se lleva a cabo la separación de los isómeros individuales (tales como, HPLC quiral, recristalización de las mezclas diastereómeras, y similares) o síntesis selectiva (tal como, síntesis selectiva enantiomérica, y similares) de los isómeros individuales mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los especialistas en la materia.

INDICACIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Además de los anteriores usos beneficiosos de los moduladores de la actividad del receptor de la serotonina 5-HT2A descritos en el presente documento, se cree que los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de algunas enfermedades y trastornos adicionales, y en la mejora de sus síntomas. sin limitación, estos incluyen los siguientes:

1. Trastornos del sueño

Se notifica en la encuesta nacional acerca del sueño realizada en 2002 por la National Sleep Foundation que más de la mitad de los adultos que respondieron a la encuesta notificaron (58%) que habían experimentado uno o más síntomas de insomnio al menos unas pocas noches a la semana durante el año anterior. De manera adicional, aproximadamente tres de diez (35%) dice haber experimentado síntomas similares al insomnio cada noche o casi cada noche.

El ciclo normal del sueño y la arquitectura del sueño se pueden perturbar por una variedad de causas orgánicas así como influencias ambientales. De acuerdo con la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, existen aproximadamente 80 trastornos del sueño reconocidos. De estos, los compuestos de la presente invención son eficaces, por ejemplo, en uno cualquiera o más de los siguientes trastornos del sueño (ICSD -Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño: Diagnostic and Coding Manual. Diagnostic Classification Steering

Committee, American Sleep Disorders Association, 1990).

A. DISOMNIAS

a. Trastornos intrínsecos del sueño:

Insomnio psicofisiológico, percepción incorrecta del estado del sueño, insomnio idiopático, síndrome obstructivo de apnea del sueño, síndrome central de apnea del sueño; síndrome de hipoventilación alveolar central, trastorno periódico del movimiento de las extremidades, síndrome de piernas inquietas y trastornos intrínsecos del sueño por NOS (no se especifica de otra manera).

b. Trastornos extrínsecos del sueño:

Higiene inadecuada del sueño, trastorno ambiental del sueño, insomnio por altitud, trastorno de ajuste del sueño, síndrome de sueño insuficiente, trastorno del sueño por ajuste del límite, trastorno de asociación en el inicio del sueño, síndrome de comer (beber) nocturno, trastorno del sueño hipnótico dependiente, trastorno del sueño estimulante dependiente, trastorno del sueño dependiente de alcohol, trastorno del sueño inducido por toxina y trastorno del sueño extrínseco por NOS.

c. Trastornos del ritmo circadiano del sueño:

Síndrome de cambio de la zona horaria (jet lag), trastorno del sueño por cambio de trabajo, modelo de sueño-despertar irregular, síndrome de fase del sueño retrasada, síndrome de fase del sueño avanzada, trastorno de sueño-despertar y trastorno del ritmo circadiano del sueño por NOS no de 24 horas

B. PARASOMNIAS

a. Trastornos de excitación:

Excitaciones con confusión, sonambulismo y terrores del sueño.

b. Trastornos de transición del sueño-despertar:

Trastorno del movimiento rítmico, inicios del sueño, hablar en sueños y calambres en las piernas.

C. TRASTORNOS DEL SUEÑO ASOCIADOS CON TRASTORNOS MÉDICOS/PSIQUIÁTRICOS

a. Asociados con trastornos mentales:

Psicosis, trastornos del humor, trastornos de la ansiedad, trastornos de pánico y alcoholismo.

b. Asociados con trastornos neurológicos:

Trastornos cerebrales degenerativos, demencia, Parkinsonismo, insomnio familiar fatal, epilepsia relacionada con el sueño, estado epiléctico eléctrico del sueño y dolores de cabeza relacionados con el sueño.

c. Asociados con otros trastornos médicos:

Mareos por sueño, isquemia cardiaca nocturna, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma relacionada con sueño, reflujo gastroesofágico relacionado con sueño, enfermedad de úlcera péptica, síndrome de fibrositis, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia y posterior a cirugía

Los efectos de privación del sueño son más que la somnolencia diurna excesiva. Los insomnes crónicos notifican niveles elevados de estrés, ansiedad, depresión y enfermedades médicas (National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Insomnia Facts Sheet, Oct. 1995). La evidencia preliminar sugiere que tener un trastorno del sueño que produce pérdida significativa del sueño puede contribuir a aumentar la susceptibilidad a las infecciones debido a la inmunosupresión, complicaciones cardiovasculares tales como hipertensión, arritmias cardiacas, ictus, e infarto de miocardio, tolerancia a la glucosa comprometida, obesidad aumentada y síndrome metabólico. Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir o aliviar estas complicaciones mejorando la calidad del sueño.

La clase más común de medicaciones para la mayoría de trastornos del sueño son las benzodiacepinas, pero el perfil de efectos adversos de las benzodiacepinas incluye la sedación diurna, coordinación motora disminuida, y deterioros cognitivos. Adicionalmente, La conferencia de consenso de los National Institutes of Health sobre las pastillas para dormir y el insomnio, realizada en 1984, desarrolló directrices que desaconsejan el uso de sedantes-hipnóticos más

allá de 4-6 semanas debido a los riesgos aumentados de uso incorrecto de fármacos, dependencia, síndrome de abstinencia e insomnio de rebote. Por lo tanto, es deseable disponer de un agente farmacológico para el tratamiento del insomnio que sea más eficaz y/o que tenga menos efectos secundarios que los usados actualmente. Además, se usan benzodiacepinas para inducir el sueño, pero que tienen poco o ningún efecto sobre el mantenimiento del sueño, la consolidación del sueño o el sueño de onda lenta. Por lo tanto, los trastornos del mantenimiento del sueño no se tratan bien actualmente.

Los estudios clínicos con agentes de un mecanismo de acción similar como son los compuestos de la presente invención han demostrado mejoras significativas en los parámetros del sueño objetivos y subjetivos en voluntarios sanos normales, así como en pacientes con trastornos del sueño y trastornos del ánimo [Sharpley A. L., y col., Slow Wave Sleep in Humans: Role of 5-HT2A and 5HT2C Receptors. Neuropharmacology, 1994, Vol. 33(3/4):467-71; Winokur A., y col., Acute Effects of Mirtazapine on Sleep Continuity and Sleep Architecture in Depressed Patients: A Pilot Study. Soc. of Biol. Psych., 2000, Vol. 48:75-78; y Landolt H. P., y col., Serotonin-2 Receptors and Human Sleep: Effect of Selective Antagonist on EEG Power Spectra. Neuropsychopharmacology, 1999, Vol. 21 (3):455-66].

Algunos trastornos del sueño se encuentran algunas veces junto con otras dolencias y de acuerdo con estas dolencias son tratables por los compuestos de Fórmula (**Ia**). Por ejemplo, pero sin limitación, pacientes que padecen trastornos del ánimo padecen normalmente de un trastorno del sueño que puede ser tratable por los compuestos de Fórmula (**Ia**). Tener un agente farmacológico que trata dos o más dolencias existentes o potenciales como las de la presente invención, es más económico, conduce a un mejor cumplimiento terapéutico y tiene pocos efectos secundarios que tomando dos o más agentes.

es un objeto de la presente invención proporcionar un agente terapéutico para uso en el tratamiento de los trastornos del sueño. Es otro objeto de la presente invención proporcionar un agente terapéutico, que puede ser útil en el tratamiento de dos o más dolencias donde una de las dolencias es un trastorno del sueño. Los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento se pueden usar solos o junto con un inductor suave del sueño (es decir, un antihistamínico).

Arquitectura del sueño:

El sueño comprende dos estados fisiológicos: El sueño con movimiento no rápido del ojo (NREM) y el sueño con movimiento rápido del ojo (REM). El sueño NREM consiste en cuatro etapas, cada una de las cuales se caracteriza por modelos de ondas cerebrales progresivamente más lentos, indicando los modelos más lentos un sueño más profundo. Denominado por tanto sueño delta, las etapas 3 y 4 del sueño NREM son el tipo más profundo y recuperador del sueño. Muchos pacientes con trastornos del sueño son incapaces de conseguir de forma adecuada el sueño restaurador de las etapas 3 y 4 del sueño. En términos clínicos, los modelos de sueño de los pacientes se describen como fragmentados, lo que significa que el paciente pasa mucho tiempo alternando entre las etapas 1 y 2 (semidespertares) y estando despiertos, y muy poco tiempo en sueño profundo. Tal como se usa en el presente documento, el término "arquitectura del sueño fragmentada" significa que un individuo, tal como un paciente con un trastorno del sueño, pasa la mayoría de su periodo de sueño en las etapas 1 y 2 de sueño NREM, periodos de sueño más ligero a partir de los cuales el individuo se puede excitar fácilmente a un estado de vigilia mediante estímulos externos limitados. Como resultado, el individuo pasa por tramos frecuentes de sueño ligero interrumpidos por frecuentes despertares durante el periodo de sueño. Muchos trastornos del sueño se caracterizan por una arquitectura del sueño fragmentada. Por ejemplo, muchos pacientes ancianos con quejas acerca del sueño tienen dificultades en conseguir largas etapas de sueño reparador profundo, (etapas 3 y 4 de NREM) y en su lugar pasan la mayoría de su periodo de sueño en las etapas 1 y 2 de sueño NREM.

En contraste con la arquitectura del sueño fragmentada, tal como se usa en el presente documento, el término "consolidación del sueño" significa un estado en el que el número de etapas del sueño NREM, particularmente las Etapas 3 y 4, son las más largas y aumentan dichos tramos de sueño, mientras que el número y longitud de los tramos con despertares disminuyen. Esencialmente, la arquitectura del paciente con trastorno del sueño se consolida a un estado del sueño con periodos aumentado de sueño y menos despertares durante la noche y la mayoría del tiempo se pasa en sueño de onda lenta (etapas 3 y 4) con poca oscilación de la etapa 1 y 2 del sueño. Los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces para consolidar los modelos del sueño de manera que el paciente con sueño fragmentado anteriormente puede conseguir ahora un sueño restaurador de onda lenta durante periodos de tiempo más largos, más consistentes.

A medida que el sueño se mueve desde la etapa 1 a etapas posteriores, el ritmo cardiaco y la tensión arterial disminuyen, la tasa metabólica y el consumo de glucosa bajan, y los músculos se relajan. En la arquitectura normal del sueño, el sueño NREM se desarrolla en hasta aproximadamente un 75% del periodo total de sueño; la etapa 1 representa un 5-10% del periodo total de sueño, la etapa 2 aproximadamente un 45-50%, la etapa 3 aproximadamente un 12%, y la etapa 4 un13-15%. Aproximadamente 90 minutos después del inicio del sueño, el sueño NREM da paso al primer episodio de sueño REM de la noche. REM representa aproximadamente en un 25% del periodo total de sueño. En contraste con el sueño NREM, el sueño REM se caracteriza por el pulso, la respiración y tensión arterial elevados, así como otros modelos fisiológicos similares a los observados en la etapa activa del despertar. De este modo, el sueño REM es también conocido como "sueño paradójico." El inicio del sueño se produce durante el sueño

NREM y dura 10-20 minutos en adultos jóvenes sanos. Las cuatro etapas del sueño NREM junto con la fase REM forman un ciclo de sueño completo que se repite a lo largo de la duración del sueño, usualmente cuatro o cinco veces. La naturaleza cíclica del sueño es regular y precisa: se produce un periodo REM aproximadamente cada 90 minutos durante la noche. Sin embargo, el primer periodo REM tiende a ser más corto, dura a menudo menos de 10 minutos, mientras que los últimos periodos REM pueden durar hasta 40 minutos. A medida que se envejece, el tiempo entre el momento de acostarse y el inicio del sueño aumenta y la cantidad total de sueño nocturno disminuye debido a los cambios en la arquitectura del sueño que afectan negativamente tanto al mantenimiento como a la calidad del sueño. El sueño NREM (particularmente las etapas 3 y 4) y REM se reducen. Sin embargo, la etapa 1 del sueño NREM, que es el sueño más ligero, aumenta con la edad.

Tal como se usa en el presente documento, el término "potencia delta" significa una medida de la actividad de EEG en el intervalo de 0,5 a 3,5 Hz durante el sueño NREM y se cree que es una medida del sueño más profundo, y más recuperador. Se ha teorizado que la potencia delta es una medida de un proceso teórico denominado Proceso S y se cree que está inversamente relacionada con la cantidad de sueño de las experiencias de un individuo durante un periodo de sueño dado. El sueño está controlado por mecanismos homeostáticos; por lo tanto, cuanto menor sea el sueño mayores son las ganas de dormir. Se cree que el Proceso S se desarrolla a lo largo del periodo de vigilia y que se descarga más eficazmente durante el sueño de potencia delta. La potencia delta es una medida de la magnitud del Proceso S antes del periodo de sueño. Cuanto más tiempo permanece uno despierto, mayor es el Proceso S o el impulso de dormir y mayor es la potencia delta durante el sueño NREM. Sin embargo, los individuos con trastornos del sueño tienen dificultad en conseguir y mantener el sueño de onda delta, y por tanto tienen una mayor acumulación del Proceso S con capacidad limitada de descargar esta acumulación durante el sueño. Los agonistas de 5-HT_{2a} ensayados preclínica y clínicamente imitan el efecto de privación del sueño de potencia delta, sugiriendo que los sujetos con trastornos del sueño tratados con agonistas o antagonistas inversos de 5-HT_{2A} serán capaces de conseguir un sueño más profundo que sea más recuperador. no se han observado estos mismos efectos con los farmacotratamientos comercializados actualmente. Además, los farmacotratamientos comercializados actualmente para el sueño tienen efectos secundarios tales como efectos de resaca o adicción que están asociados con el receptor GABA receptor. Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} no se dirigen al receptor GABA y de esta manera estos efectos secundarios no son un riesgo.

Determinaciones objetivas y subjetivas de trastornos del sueño:

Hay numerosas formas de determinar si el inicio, duración o calidad del sueño (por ejemplo, sueño restaurador o no restaurador) está afectado negativamente o está mejorado. Un método es una determinación subjetiva del paciente, por ejemplo, se siente somnoliento o descansado al despertar. Otros métodos implican la observación del paciente por otra persona durante el sueño, por ejemplo, cuando tarda el paciente en quedarse dormido, cuantas veces el paciente se despierta durante la noche, lo inquieto que está el paciente durante su sueño, etc. Otro método es medir las etapas del sueño de forma objetiva mediante polisomnografía.

La polisomnografía es la vigilancia de muchos parámetros electrofisiológicos durante el sueño y, por lo general, incluye medidas de la actividad del EEG, actividad electroculográfica y actividad electromiográfica, así como otras medidas. Estos resultados, junto con las observaciones, pueden medir no solo la latencia del sueño (la cantidad de tiempo necesario para quedarse dormido), sino también la continuidad del sueño (balance global entre sueño y vigilia) y la consolidación del sueño (porcentaje de tiempo pasado en sueño de onda delta o restaurador) que puede ser un indicador de la calidad del sueño.

Existen cinco etapas diferentes del sueño, que se pueden medir mediante polisomnografía: sueño con movimiento rápido de los ojos (REM) y cuatro etapas de sueño con movimientos no rápidos de los ojos (NREM) (etapas 1, 2, 3 y 4). La etapa 1 de sueño NREM es una transición entre la vigilia y el sueño, y ocupa aproximadamente el 5% del tiempo que un adulto sano pasa dormido. La etapa 2 de sueño NREM, que se caracteriza por formas de onda específicas en el EEG (husillos y complejos K del sueño), ocupa aproximadamente el 50% del tiempo que se pasa dormido. Las etapas 3 y 4 de sueño NREM (que se conocen colectivamente como sueño de onda lenta y sueño de onda delta) son los niveles de sueño más profundo y ocupan aproximadamente el 10-20% del tiempo que se pasa dormido. El sueño REM, durante el que se producen la mayoría de sueños vívidos, ocupa aproximadamente el 20% del sueño total.

Estas etapas del sueño tienen una organización temporal característica durante la noche. Las etapas 3 y 4 de sueño NREM tienden a producirse durante el primer tercio hasta la primera mitad de la noche, y aumentan su duración en respuesta a una privación del sueño. El sueño REM se produce durante la noche de forma cíclica. Alternando con el sueño NREM aproximadamente cada 80-100 minutos. Los periodos de sueño REM aumentan su duración hacia la mañana. El sueño humano siempre varía de manera característica durante la vida. Tras una estabilidad relativa con grandes cantidades de sueño de onda lenta en la infancia y el principio de la adolescencia, la continuidad y la profundidad del sueño se deterioran durante la etapa de la edad adulta. Este deterioro se refleja en el aumento de la vigilia y sueño de etapa 1 y la disminución en las etapas 3 y 4 del sueño.

Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos del sueño caracterizados por una excesiva somnolencia durante el día tales como la narcolepsia. Los agonistas inversos del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} mejoran la calidad del sueño durante la noche, lo que puede disminuir la excesiva somnolencia

durante el día.

De acuerdo con ello, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso terapéutico de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de los trastornos del sueño. Los compuestos de la presente invención son potentes agonistas inversos del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} y pueden ser eficaces en el tratamiento de trastornos del sueño estimulando uno o más de lo siguiente: reducción de la latencia del inicio del sueño (medida del periodo de inducción del sueño), reducción del número de despertares nocturnos, y prolongación de la cantidad de tiempo con sueño de onda delta (medida de la mejora en la calidad del sueño y la consolidación del sueño) sin realizar sueño REM. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser eficaces tanto como monoterapia o junto con agentes inductores del sueño, por ejemplo, pero sin limitarse a, antihistaminas.

Efectos farmacocinéticos de los agonistas inversos APD125 selectivos de 5-HT_{2A} en adultos sanos:

APD125, un agonista inverso del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} potente y selectivo pertenece a una clase descrita en la patente europea EP1558582. En ensayos clínicos en Fase 1, APD125 demostró efectos disminuidores de la vigilia en el EEG de una persona despierta, con efectos máximos a 40-80 mg; los efectos punta se observaron a las 2-4 h tras la dosificación. En la siesta de la tarde del modelo del insomnio en voluntarios normales, APD125 aumentó el sueño de onda lenta y los parámetros asociados de forma dependiente de la dosis, principalmente en la parte inicial del sueño. Estos efectos tienen lugar a expensas del sueño REM. APD125 no disminuyó la latencia del inicio del sueño. En el modelo de siesta de la tarde, APD125 disminuyó las microexcitaciones, el número de cambios en las etapas del sueño, y el número de despertares tras el inicio del sueño.

En conclusión, MD125, un agonista inverso del receptor de la serotonina 5-HT_{2A}, mejoró los parámetros de consolidación y mantenimiento del sueño en seres humanos. De esta manera, los compuestos de la presente invención, también son agonistas inversos del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} fuertemente selectivos, que ofrecen mejoras similares en los parámetros del sueño.

2. Tratamientos antiplaquetas (dolencias relacionadas con la agregación de plaquetas):

Los agentes antiplaquetas (antiplaquetarios) se prescriben para una variedad de dolencias. Por ejemplo, en cardiopatía coronaria se utilizan para ayudar a prevenir el infarto de miocardio o el ictus en pacientes que están en riesgo de desarrollar coágulos obstructivos de sangre (por ejemplo, trombosis coronaria).

En un infarto de miocardio (ataque cardiaco), el musculo cardiaco no recibe suficiente sangre rica en oxígeno debido a un bloqueo en los vasos sanguíneos coronarios. Si se toman mientras se está teniendo un infarto o inmediatamente después (preferentemente en los 30 minutos posteriores), los antiplaquetarios pueden reducir el daño que sufre el corazón.

Un ataque isquémico transitorio ("TIA" o "mini-ictus") es una interrupción corta del flujo de oxígeno al cerebro debido a una disminución en el flujo sanguíneo a través de las arterias, debido habitualmente a un coágulo de sangre obstructivo. Se ha descubierto que los fármacos antiplaquetarios son eficaces para prevenir los TIA.

La angina es un dolor, presión o molestia en el tórax ocasionado por un flujo de sangre rica en oxígeno incorrecto (isquemia) a alguna parte del corazón. En pacientes con angina, la terapia antiplaquetaria puede reducir los efectos de la angina y el riesgo de infarto de miocardio.

El ictus es un acontecimiento en donde el cerebro no recibe suficiente sangre rica en oxígeno, habitualmente debido a un bloqueo en los vasos sanguíneos cerebrales debido a un coágulo de sangre. En pacientes de alto riesgo, se ha descubierto que la ingesta regular de antiplaquetarios previene la formación de coágulos sanguíneos que ocasiones ictus primeros o segundos.

La angioplastia es una técnica de cateterización utilizada para abrir arterias obstruidas por un coágulo de sangre. Tanto si se realiza como si no se realiza la colocación de una cánula endoluminal después de este procedimiento para mantener la arteria abierta, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre adicionales después del procedimiento o procedimientos.

La cirugía de derivación coronaria es un procedimiento quirúrgico en el que una arteria o vena se toma de alguna otra parte del cuerpo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada, redirigiendo la sangre alrededor del bloqueo y a través del vaso recientemente conectado. Después del procedimiento, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos sanguíneos secundarios.

La fibrilación auricular es el tipo más frecuente de frecuencia cardiaca irregular continuada (arritmia). La fibrilación auricular afecta aproximadamente a dos millones de estadounidenses cada año. En la fibrilación auricular, la aurícula (las cámaras superiores del corazón) desencadenan rápidamente señales eléctricas que hacen que tiemble en lugar de contraerse normalmente. El resultado es un latido cardiaco anormalmente rápido y muy irregular. Cuando se administra después de un episodio de fibrilación auricular, los antiplaquetarios pueden reducir el riesgo de coágulos

sanguíneos formados en el corazón y que se desplazan hacia el cerebro (embolia).

Los receptores de la serotonina 5-HT_{2A} se expresan en el músculo liso de los vasos sanguíneos y la 5-HT secretada por las plaquetas activas ocasiona vasoconstricción y también la activación de plaquetas adicionales durante la coagulación. Hay evidencia que los agonistas inversos de 5-HT_{2a} inhibirán la agregación plaquetaria y, por tanto, pueden ser un tratamiento potencial en la terapia antiplaquetaria (véanse Satimura, K., y col., Clin. Cardiol. 2002 Ene. 25 (1):28-32; y Wilson, H. C. y col., Thromb. Haemost. 1991 Sep 2; 66(3):355-60).

Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} se pueden utilizar para tratar, por ejemplo, la claudicación o la patología de arterias periféricas, así como las complicaciones cardiovasculares (véanse Br. Med. J. 298: 424 -430, 1989), trombosis arterial (véase, Pawlak, D. y col. Thrombosis Research 90: 259 -270, 1998), aterosclerosis (véase, Hayashi, T. y col. Atherosclerosis 168: 23 -31, 2003), vasoconstricción ocasionada por serotonina (véase Fujiwara, T. y Chiba, S. Journal of Cardiovascular Pharmacology 26: 503 -510, 1995), restenosis de arterias después de angioplastia o colocación de prótesis endoluminal (véase, Fujita, M. y col., Am. Heart J. 145:e16, 2003). También se pueden usar solos o junto con terapia trombolítica, por ejemplo, activador del plasminógeno tisular (tPA) (véase, Yamashita, T. y col. Haemostasis 30:321-332, 2000), para proporcionar cardioprotección después de un IM o disfunción del miocardio posterior a isquemia (véase, Muto, T. y col. Mol. Cell. Biochem. 272: 119-132, 2005) o protección de lesiones isquémicas durante la intervención percutánea de coronarias (véase, Horibe, E. Circulation Research 68: 68.-72, 2004), y similares, incluyendo las complicaciones que se puedan derivar de la anterior.

Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} pueden aumentar la adiponectina en circulación en los pacientes, lo que sugiere que esto también sería útil para proteger a los pacientes contra las indicaciones vinculadas a adiponectina, por ejemplo, lesión por reperfusión durante la isquemia del miocardio y aterosclerosis (véase Nomura y col. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2005, 16, 423-428).

Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} descritos en el presente documento proporcionan una mejora beneficiosa en la microcirculación en pacientes que necesitan un tratamiento antiplaquetario por antagonismo de los productos vaso constrictivos de las plaquetas en agregación, por ejemplo y sin limitarse a las indicaciones citadas descritas anteriormente. De acuerdo con ello, también se describen en el presente documento los métodos para reducir la agregación de plaquetas en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento. Se describen también en el presente documento métodos para tratar patologías de las arterias coronarias, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio, angina, ictus, fibrilación atrial, o un síntoma de cualquiera de los anteriores en un paciente que necesita el tratamiento, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento.

Se describen también en el presente documento métodos para reducir el riesgo de formación de coágulos sanguíneos en un paciente sometido a cirugía de angioplastia o derivación coronaria, o un paciente padece fibrilación auricular, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento en el momento en que se produce dicho riesgo.

3. Asma

5-HT (5-hidroxitriptamina) se ha vinculado a la patofisiología del asma aguda (véase Cazzola, M. y Matera, M. G., Trends Pharmacol. Sci. 21: 201-202, 2000; y De Bie, J. J. y col., British J. Pharm., 1998, 124, 857-864). Los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento del asma, y en el tratamiento de sus síntomas. De acuerdo con ello, también se describen en el presente documento métodos para tratar el asma en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento. También se describen en el presente documento métodos para tratar un síntoma del asma en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento.

4. Inquietud

La inquietud es un síntoma conductual bien reconocido con una gama de síntomas, que incluyen hostilidad, excitación extrema, poco control de los impulsos, tensión y falta de cooperación (véase Cohen-Mansfield J., y Billig, N., (1986), Agitated Behaviors in the Elderly. I. A Conceptual Review. J. Am. Geriatr. Soc. 34(10): 711-721).

La agitación es una indicación habitual en los ancianos, y a menudo está asociada con demencia tal como la causada por la enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y de Huntington, que son enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Las enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos tal como el ictus, o la demencia por múltiples infartos, que está ocasionada por múltiples ictus en el cerebro también pueden inducir la inquietud. La enfermedad de Alzheimer representa aproximadamente de 50 a 70% de todas las demencias (véase Koss E., y col., (1997), Assessing patterns of agitation in Alzlzeimer's disease patients with the Cohen-Mansfield Agitation Inventory. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis. Assoc. Discord. 11 (supl. 2):S45-S50).

Se estima que una 5% de las personas con más de 65 años de edad y mayores, y hasta un 20% de los mayores de 80 están afectados por una demencia; de los que padecen estas enfermedades, casi la mitad muestran perturbaciones conductuales, tales como inquietud, distracciones y arrebatos peligrosos.

Las conductas inquietas también se pueden manifestar en personas ancianas cognitivamente intactas y en personas con trastornos psiquiátricos distintos a la demencia.

La inquietud se trata a menudo con medicamentos antipsicóticos tales como haloperidol en residencias de ancianos y otros establecimientos sanitarios. Existe cada vez más evidencia de que agentes que actúan en los receptores de la serotonina 5-HT_{2A} del cerebro tienen el efecto de reducir la inquietud en pacientes, incluyendo en demencia por Alzheimer (véase Katz, I. R., y col., J. Clin. Psychiatry 1999 Feb., 60(2):107-115; y Street, J. S., y col., Arch. Gen. Psychiatry 2000 Oct., 57(10):968-976).

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento son útiles para tratar la inquietud y sus síntomas. De acuerdo con ello, también se describen en el presente documento métodos para tratar la inquietud en un paciente que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, la inquietud se debe a un trastorno psiquiátrico distinto a la demencia. También se describen en el presente documento métodos para tratar la inquietud o uno de sus síntomas en un paciente que padece demencia administrando al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento. En algunas realizaciones de dichos métodos, la demencia se debe a una enfermedad degenerativa del sistema nervioso, por ejemplo y sin limitación, la enfermedad de Alzheimer, cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, y enfermedad de Huntington, o demencia debida a enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos, incluyendo, sin limitación, ictus y demencia por infarto múltiple. También se describen métodos para tratar la inquietud o uno de sus síntomas en un paciente que necesita dicho tratamiento, donde el paciente es una persona anciana cognitivamente intacta, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento.

5. Tratamiento adicional al haloperidol en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos:

La esquizofrenia es un trastorno psicopático de origen desconocido, que suele aparecer por primera vez al principio de la edad adulta y que está marcada por numerosas características, síntomas psicóticos, progresión, desarrollo fásico y deterioro de la conducta social y de la capacidad profesional en la región por debajo del mayor nivel alcanzado. Los síntomas psicóticos característicos son trastornos del contenido del pensamiento (contenido múltiple, fragmentario, incoherente, no plausible o simplemente delirante o ideas de persecución) y de mentalidad (pérdida de asociación, exceso de imaginación, incoherencia que lleva a la incapacidad de comprensión), así como trastornos de la percepción (alucinaciones), de las emociones (emociones superficiales o inadecuadas), de la autopercepción, de intenciones e impulsos, de las relaciones entre las personas, y finalmente trastornos psicomotores (como catatonía). También se relacionan otros síntomas con este trastorno: véase American Statistical and Diagnostic Handbook.

El haloperidol (Haldol) es un potente antagonista del receptor de la dopamina D_2. Se prescribe ampliamente para los síntomas esquizofrénicos agudos, y es muy eficaz para los síntomas positivos de la esquizofrenia. Sin embargo, Haldol no es eficaz para los síntomas negativo de la esquizofrenia y realmente puede inducir síntomas negativos, así como disfunción cognitiva. De acuerdo con ello, la adición de un agonista inverso de 5-HT_{2A} junto con Haldol proporcionará beneficios que incluyen la capacidad de utilizar una dosis inferior de Haldol sin perder sus efectos sobre los síntomas positivos, reduciendo o eliminando sus efectos inductores de síntomas negativos, y prolongando las recaídas en el siguiente acontecimiento esquizofrénico del paciente.

Haloperidol se utiliza en el tratamiento de una variedad de trastornos conductuales, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maníacos, psicosis (orgánica y NOS), trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y NOS). Usos adicionales incluyen el tratamiento del autismo infantil, corea de Huntington, y náuseas y vómito ocasionados por la quimioterapia o los anticuerpos quimioterapéuticos La administración de agonistas inversos de 5-HT_{2A} descritos en el presente documento con haloperidol también proporcionarán beneficios para estas indicaciones.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar un trastorno del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maníacos, psicosis (orgánica y NOS), trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y NOS) que comprende administrar al paciente un antagonista del receptor dopamina D_2 y un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar un trastorno del comportamiento, psicosis inducida por fármacos, psicosis excitativa, síndrome de Gilles de la Tourette, trastornos maníacos, psicosis (orgánica y NOS), trastornos psicóticos, psicosis, esquizofrenia (aguda, crónica y NOS) que comprende administrar al paciente haloperidol y un agonista inverso de 5-HT2A descrito en el presente documento.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar autismo infantil, corea de Huntington, o náuseas y vómito ocasionados por la quimioterapia o los anticuerpos quimioterapéuticos que comprende administrar al paciente

un antagonista del receptor dopamina D_2 y un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento.

Se describen también en el presente documento métodos para tratar autismo infantil, corea de Huntington, o náuseas y vómito ocasionados por la quimioterapia o los anticuerpos quimioterapéuticos que comprende administrar al paciente un haloperidol y un agonista inverso de 5-HT2A descrito en el presente documento.

También se describen en el presente documento métodos para tratar la esquizofrenia en un paciente que necesita el tratamiento que comprende administrar al paciente una composición que comprende un antagonista del receptor dopamina D2 y un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento. Preferentemente, el antagonista del receptor dopamina D2 es haloperidol.

La antagonista del receptor dopamina D2 puede ser paralela a la administración del agonista inverso de 5-HT_{2a}, o se pueden administrar en momentos diferentes. Los expertos en la materia podrán determinar con facilidad las pautas terapéuticas para conseguir la reducción más eficaz, o la eliminación, de los efectos perjudiciales del haloperidol. En algunas realizaciones, haloperidol y el agonista inverso de 5-HT_{2A} se administran en una forma farmacéutica única, y en otras realizaciones, se administran en formas farmacéuticas independientes.

También se describen en el presente documento métodos para aliviar los síntomas negativos de la esquizofrenia inducidos por haloperidol en un paciente que padece esquizofrenia, que comprende administrar al paciente un agonista inverso de 5-HT_{2A} descrito en el presente documento.

6. Patologías relacionadas con la diabetes:

Aunque la hiperglucemia es la principal causa de la patogénesis de las complicaciones diabéticas tales como la neuropatía periférica diabética (NPD), nefropatía diabética (ND) y retinopatía diabética (RD), también se ha indicado que el aumento en las concentraciones plasmáticas de serotonina en pacientes diabéticos tiene importancia en la progresión de la enfermedad (Pietraszek, M. H., y col., Thrombosis Res. 1992, 66(6), 765-74; y Andrzejewska-Buczko J., y col., Klin. Oczna. 1996; 98(2), 101-4). Se cree que la serotonina tiene cierta importancia en el vasoespasmo y aumento en la capacidad de agregación plaquetaria. La mejora del flujo sanguíneo microvascular es beneficiosa para las complicaciones diabéticas.

Un estudio reciente de Cameron y Cotter en Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2003 Jun; 367(6):607-14, usó el fármaco experimental antagonista de 5-HT_{2A} AT-1015, y otros antagonistas no específicos de 5-HT_{2A} incluyendo ritaserina y sarpogrelato. Estos estudios han descubierto que los tres fármacos podían producir una importante corrección (82,6-99,7%) de un déficit del 19,8% en la conducción motora del ciático en ratas diabéticas. De igual forma, se revertieron completamente reducciones del 44,7% y 14,9% en el flujo sanguíneo endoneural ciático y en la velocidad de conducción sensorial safena.

En un estudio independiente con pacientes, se evaluó sarpogrelato para la prevención del desarrollo o progresión de nefropatía diabética (Takahashi, T., y col., Diabetes. Res. Clin. Pract. 2002 Nov; 58(2):123-9). En el ensayo clínico de 24 meses de tratamiento, sarpogrelato redujo significativamente el nivel de excreción de albúmina urinaria.

7. Glaucoma

La administración tópica ocular de antagonistas del receptor de 5-HT_2 dio como resultado una disminución en la presión intraocular (PIO) en monos (Chang y col., J. Ocul. Pharmacol. 1:137-147 (1985)) y seres humanos (Mastropasqua y col., Acta. Ophthalmol. Scand. Supl. 224:24-25 (1997)) lo que indica su utilidad para compuestos similares tales como los agonistas inversos de 5-HT_{2A} en el tratamiento de la hipertensión ocular asociada con glaucoma. El antagonista del receptor 5-HT_2 ketanserina (Mastropasqua más arriba) y sarpogrelato (Takenaka y col., Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. 36:S734 (1995)) han demostrado reducir significativamente la PIO en pacientes con glaucoma.

8. Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) es una enfermedad desmielinante ocasionada por una infección vírica oportunista de los oligodendrocitos en pacientes inmunocomprometidos. El agente causante es el virus JC, un papovirus ubicuo que infecta la mayoría de la población antes de llegar a la edad adulta y establece una infección latente en el riñón. En hospedadores inmunocomprometidos, el virus puede reactivarse e infectar los oligodendrocitos de forma productiva. Esta enfermedad, que en el pasado era rara, hasta 1984 se notificaba principalmente en personas que padecían trastornos linfoproliferativos, pero ahora es más frecuente ya que se produce en el 4% de los pacientes con SIDA. Los habitualmente presentan defectos neurológicos focales progresivos que avanzan en severidad, tales como hemiparesis o déficits del campo visual, o con alteraciones en el estado mental. En una IRM del cerebro, aparecen una o más lesiones en la materia blanca; son hiperintensas en las imágenes ponderadas con T2 e hipointensas en las imágenes ponderadas con T1. No existe efecto sobre la masa, y la potenciación por contraste es rara. El diagnóstico se puede confirmar por biopsia cerebral, que demuestra la presencia del virus por hibridación o inmunocitoquímica. La amplificación de las secuencias del virus JC procedentes del CSF mediante la reacción en

cadena de la polimerasa puede confirmar el diagnóstico sin necesidad de la biopsia [Antinori y col., Neurology (1997) 48:687-694; Berger y Major, Seminars in Neurology (1999) 19:193-200; y Portegies, y col., Eur. J. Neurol. (2004) 11:297-304]. Actualmente, no existe un tratamiento eficaz. La supervivencia después del diagnóstico es de aproximadamente 3 a 5 meses en pacientes con SIDA.

El virus JC penetra en las células mediante endocitosis dependiente de clatrina mediada por el receptor. La unión del virus JC a las células gliales humanas (por ejemplo, oligodendrocitos) induce una señal intracelular que es fundamental para la entrada e infección por un mecanismo dependiente de clatrina inducido por ligando [Querbes y col., J. Virology (2004) 78:250-256]. Recientemente, se ha demostrado que 5-HT_{2A} era el receptor de las células gliales humanas que median la entrada infecciosa del virus JC mediante endocitosis dependiente de clatrina [Elphick y col., Science (2004) 306:1380-1383]. Los antagonistas de 5-HT_{2A}, incluyendo ketanserina y ritanserina, inhiben la infección por el virus JC de las células gliales humanas. Ketanserina y ritanserina tienen actividad agonista inversa en el 5-HT_{2A}.

Los antagonistas de 5-HT_{2A} incluidos los agonistas inversos se han considerado útiles en el tratamiento de PML [Elphick y col., Science (2004) 306:1380-1383]. El tratamiento profiláctico de pacientes infectados por el VIH con antagonistas de 5-HT_{2A} se considera que evita la diseminación del virus JC al sistema nervioso central y el desarrollo de PML. El tratamiento terapéutico agresivo de pacientes con PML se considera que reduce la diseminación del virus dentro del sistema nervioso central y evita episodios adicionales de desmielinización.

Se describen también en el presente documento métodos para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva en un individuo que comprenden administrar al individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de la presente invención o con una composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno linfoproliferativo. En algunas realizaciones, el trastorno linfoproliferativo es leucemia o linfoma. En algunas realizaciones, la leucemia o linfoma es una leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin, o similares.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene un trastorno mieloproliferativo.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene carcinomatosis.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita tiene una enfermedad granulomatosa o inflamatoria. En algunas realizaciones, la enfermedad granulomatosa o inflamatoria es tuberculosis o sarcoidosis.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está inmunocomprometido. En algunas realizaciones, el individuo inmunocomprometido tiene afectada negativamente la inmunidad celular. En algunas realizaciones, la afectación negativa de la inmunidad celular comprende una inmunidad afectada negativamente de los linfocitos T.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está infectado por el VIH. En algunas realizaciones, el individuo infectado por el VIH tiene un recuento de linfocitos CD4+ < 200/mm^3. En algunas realizaciones, el individuo infectado por el VIH tiene SIDA. En algunas realizaciones, el individuo infectado por el VIH tiene un complejo vinculado al SIDA (ARC). En determinadas realizaciones, ARC se define por la presencia de dos recuentos de CD4+ sucesivos con valores inferiores a 200/mm^3 y al menos dos de los siguientes signos o síntomas: leucoplasia oral pilosa, candidiasis oral recurrente, pérdida de peso de al menos 15 lb (6,8 kg) o 10% del peso corporal en los últimos seis meses, herpes zoster multidermatomal, temperatura superior a 38,5 °C durante más de 14 días consecutivos o más de 15 días en un periodo de 30 días, o diarrea con más de tres deposiciones líquidas al día durante al menos 30 días (véase, por ejemplo, Yamada y col., Clin. Diagn. Virol. (1993) 1:245-256].

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está sometido a tratamiento inmunosupresor. En algunas realizaciones, el tratamiento inmunosupresor comprende administrar un agente inmunosupresor [véanse, por ejemplo, Mueller, Ann. Thorac. Surg. (2004) 77:354-362; y Krieger y Emre, Pediatr. Transplantation (2004) 8:594-599]. En algunas realizaciones, el tratamiento inmunosupresor comprende administrar un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste en corticoesteroides (por ejemplo, prednisona y similares), inhibidores de la calcineurina (por ejemplo, ciclosporina, tacrolimus, y similares), agentes antiproliferativos (por ejemplo, azatioprina, micofenoleto mofetil, sirolimus, everolimus, y similares), agentes que disminuyen los linfocitos T (por ejemplo, anticuerpo monoclonal (mAb) OKT®3, inmunotoxina FN18-CRM9 contra CD3, mAb Campath-1H (anti-CD52), mAb contra CD4, mAb contra el receptor de los linfocitos T, y similares), mAb contra el receptor de -IL-2 (CD25) (por ejemplo, basiliximab, daclizumab, y similares), inhibidores de la coestimulación (por ejemplo, CTLA4-Ig, mAb contra CD154 (ligando CD40), y similares), deoxispergualina y sus análogos (por ejemplo, 15-DSG, LF-08-0299, LF14-0195, y similares), leflunomida y sus análogos (por ejemplo, leflunomida, FK778, FK779, y similares), FTY720, anticuerpo monoclonal dirigido contra la alfa-4-integrina, y anticuerpo monoclonal RB dirigido contra CD45. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y dicho compuesto o composición farmacéutica se administran en formas farmacéuticas independientes. En algunas realizaciones, el agente inmunosupresor y dicho compuesto o composición farmacéutica se administran en la misma forma farmacéutica.

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está sometido a tratamiento inmunosupresor después de un trasplante de órganos. En algunas realizaciones, el órgano es hígado, de riñón, pulmón, corazón, o similares (véase, por ejemplo, Singh y col., Transplantation (2000) 69:467-472].

En algunas realizaciones, el individuo que lo necesita está sometido a tratamiento para una enfermedad reumática. En algunas realizaciones, la enfermedad reumática es lupus sistémico eritematoso o similar.

En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica inhibe la infección por el virus JC de las células gliales humanas.

9. Hipertensión

Se ha observado que la serotonina desempeña un papel importante en la regulación del tono vascular, vasoconstricción, e hipertensión pulmonar (Deuchar, G. y col., Palm. Pharmacol. Ther. 18(1):23-31. 2005; y Marcos, E. y col., Circ. Res. 94(9):1263-70 2004). Ketanserina un agonista inverso de 5-HT2A, ha demostrado proteger contra los choques del sistema circulatorio, hipertensión intracraneal, e isquemia cerebral por insolación (Chang, C. y col., Shock 24(4): 336-340 (2005); y que estabilizar la tensión sanguínea en ratas espontáneamente hipertensas (Miao, C. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 30(3): 189-193). Mainserina, un agonista inverso de 5-HT_{2A}, ha demostrado evitar la hipertensión inducida por DOCA en ratas (Silva, A. Eur, J. Pharmacol. 518(2-3): 152-7 2005).

10. Dolor

Los agonistas inversos de 5-HT_{2A} son también eficaces para el tratamiento del dolor. Se ha observado que sarpogrelato proporciona un efecto analgésico significativo tanto sobre el dolor inducido térmicamente en ratas después de la administración intraperitoneal y en el dolor inflamatorio en ratas después de la administración intratecal o intraperitoneal (Nishiyama, T. Eur. J. Pharmacol. 516:18-22 2005). Se ha demostrado que este mismo agonista inverso de 5-HT2A en seres humanos es un tratamiento eficaz para el dolor lumbar, dolor de piernas y entumecimiento asociado a ciática producida por hernia del disco lumbar (Kanayama, M. y col., J. Neurosurg.: Spine 2:441-446 2005).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos descritos en el presente documento y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Algunas realizaciones pertenecen a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica que comprende premezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de los compuestos descritas en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones se pueden preparar por cualquier método adecuado, de forma típica por mezclado uniforme del principio o principios activos con portadores líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones requeridas, y después, si es necesario, conformar la mezcla resultante con la forma deseada.

Los excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, cargas, agentes humectantes aceptables, lubricantes para empastillado, y desintegrantes se pueden utilizar en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden estar en la forma de disoluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, y jarabes. Alternativamente, las preparaciones orales pueden estar en forma de polvo seco que se puede reconstituir con agua u otro vehículo líquido adecuado antes del uso. Aditivos adicionales tales como agentes suspensores o emulsionantes, vehículos no acuosos (incluyendo aceites comestibles), conservantes, y aromatizantes y colorantes se pueden añadir a las preparaciones líquidas. Las formas farmacéuticas parenterales se puede preparar disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y filtrando para esterilizar la disolución antes de rellenar y precintar un vial o ampolla adecuados. Estos son simplemente unos pocos ejemplos de los muchos métodos adecuados bien conocidos para preparar formas farmacéuticas.

Un compuesto de la presente invención se puede formular como composiciones farmacéuticas usando técnicas bien conocidas del experto en la materia. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, además de los citados en el presente documento, son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro y col.).

Cuando sea posible que, para su uso en profilaxis o en tratamiento, un compuesto de la invención pueda, en un uso alternativo, administrarse como una sustancia química bruta o pura, es preferible sin embargo presentar la composición o el principio activo como una formulación o composición farmacéutica que comprenda además un portador farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, la invención proporciona adicionalmente formulaciones farmacéuticas que comprende n un compuesto de la invención o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y/o componentes profilácticos. El portador o portadores son "aceptables" en el sentido de ser compatible con el resto de componentes de la formulación y no ser demasiado perjudiciales para el receptor de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración por vía oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para su administración por inhalación, insuflación o mediante un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una tasa controlada presentando el fármaco para absorción de una forma eficaz con un mínimo de degradación del fármaco. Usualmente, los parches transdérmicos comprenden una capa de soporte impermeable, un adhesivo individual sensible a la presión y una capa protectora extraíble con un revestimiento de separación. Una persona normalmente experta en la materia entenderá y apreciará las técnicas adecuadas para fabricar un parche transdérmico con la eficacia deseada basándose en las necesidades del experto.

Los compuestos de la presente invención, junto con un adyuvante convencional, portador, o diluyente, se pueden poner por tanto en forma de formulaciones farmacéuticas y sus formulaciones farmacéuticas, y en dicha forma se pueden utilizar como sólidos, como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como disoluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con las mismas, todas para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de disoluciones estériles inyectables para uso parenteral (incluido el subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y sus formas farmacéuticas pueden incluir componentes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas farmacéuticas pueden contener cualquier cantidad eficaz del principio activo junto por el intervalo de dosis diaria prevista para su uso.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en la forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica está preparada preferentemente en forma de una dosificación unitaria que contiene una cantidad concreta del principio activo. Ejemplos de dichas formas farmacéuticas son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de patata; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de patata o carboximetilcelulosa; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El principio activo también se puede administrar por inyección como composición donde, por ejemplo, solución salina, dextrosa o agua se pueden utilizar como un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención o un solvato o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos se puede utilizar como principios activos de las composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores der receptor de la serotonina 5-HT_{2A}. Por el término "principio activo" se define en el contexto de una "composición farmacéutica" y está previsto para denotar un componente de una composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico principal, por oposición a un "principio inactivo" que se reconocería de forma general como que no proporciona un beneficio terapéutico.

La dosis, cuando se utilizan los compuestos de la presente invención, pueden variar entre límites amplios, y tal como es habitual y conocido por el médico, se puede ajustar a las dolencias del individuo en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, del estado físico del paciente, del compuesto utilizado o de si se trata de una patología aguda o crónica que se va a tratar o bien se va a realizar una profilaxis o bien si se van a administrar principios activos adicionales además de los compuestos de la presente invención. Las dosis representativas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2500 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg, y aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Se pueden administrar múltiples dosis durante el día, especialmente cuando se consideran necesarias cantidades elevadas, por ejemplo 2, 3 o 4, dosis. Dependiendo del individuo y según se considere adecuado por el médico o el cuidador del paciente, será necesario modificar al alza o a la baja las dosis descritas en el presente documento.

La cantidad de principio activo, o de sal activa o derivado del mismo, necesaria para su uso en el tratamiento variará no solo dependiendo de la sal concreta seleccionada, sino también de la vía de administración, la naturaleza de la dolencia que se va a tratar y de la edad y estado físico del paciente y finalmente dependerá del criterio del médico o especialista médico que atienda al paciente. Por lo general, un experto en la materia sabe cómo extrapolar los datos in vivo data obtenidos en un sistema modelo, de forma típica un modelo animal, a otro, tal como un ser humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden estar simplemente basadas en el peso del modelo animal comparado con el otro, tal como un mamífero, preferentemente un ser humano, sin embargo, con mayor frecuencia, estas extrapolaciones no están simplemente basados en los pesos, sino en su lugar incorporan una variedad de factores. Los factores representativos incluyen el tipo, edad, el peso, sexo, dieta y estado médico del paciente, de la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia,

perfiles farmacocinéticos y toxicológico del compuesto concreto utilizado, de si se utiliza un sistema de administración de fármaco, o de si se trata de una patología aguda o crónica que se va a tratar o bien se va a realizar una profilaxis o bien si se van a administrar principios activos adicionales además de los compuestos de la presente invención y si forma parte de una combinación de fármacos. La pauta terapéutica para tratar una patología con los compuesto y/o composiciones de la presente invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores como los citados anteriormente. De esta manera, la pauta terapéutica real puede variar ampliamente y por tanto se puede desviar de una pauta terapéutica preferida, y el experto en la materia reconocerá que dosis y pautas terapéuticas diferentes de los intervalos típicos se pueden ensayar y, cuando sea adecuado, se pueden utilizar en los métodos descritos en el presente documento.

La dosis adecuada puede estar presente convenientemente en monodosis o como dosis dividida administrada en intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis se puede dividir adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones discretas administradas libremente separadas. La dosis diaria se puede dividir, especialmente cuando se administran cantidades elevadas tal como se considera necesario, en varias, por ejemplo 2, 3 o 4, administraciones parciales. Si es adecuado, dependiendo del comportamiento individual,, puede ser necesario modificar al alza o a la baja las dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales. Será evidente para los expertos en la materia que las siguientes formas farmacéuticas pueden comprender, como principio activo, bien un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de la presente invención, la selección de un portador farmacéuticamente aceptable puede ser tanto un sólido, como un líquido o una mezcla de ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes para comprimidos, o un material encapsulante.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad aglutinante necesaria en las proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del principio activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener de 0,5 a aproximadamente 90 por ciento del principio activo; sin embargo, un experto sabría cuando son necesarias cantidades fuera de este intervalo. Los portadores adecuados para polvos y comprimidos son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión; manteca de cacao, y similares. Se pretende que el término "preparación" incluya la formulación del compuesto activo con material encapsulante como portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, está rodeado por un portador, que de esta manera está asociado al anterior. De igual forma, se incluyen sellos y pastillas para chupar. Se pueden usar comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos, y pastillas para chupar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión; tal como una combinación de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa homogéneamente en el anterior, tal como por agitación. La mezcla homogénea molida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y por tanto solidificar.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo los portadores conocidos en la técnica que sean adecuados.

Las preparaciones en forma líquida incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones, por ejemplo, agua o disoluciones de agua-propilenglicol. Por ejemplo, se pueden formular preparaciones líquidas para inyección parenteral como disoluciones en una disolución acuosa de polietilenglicol. Las preparaciones inyectables, por ejemplo, se pueden formular como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles, se utilizan de forma convencional como medio disolvente o de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono-o diglicéridos sintéticos. Además, aceites grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden por tanto formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y puede estar presente en una forma farmacéutica unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis con adición de conservante. Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones, disoluciones, o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización de una disolución; para constitución con un portador adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril, antes del uso.

Se pueden preparar formulaciones acuosas para el uso oral disolviendo o suspendiendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes adecuados, saporíferos, agentes estabilizantes y espesantes, según se desee.

se pueden preparar suspensiones acuosas adecuadas para el uso oral dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, u otros agentes suspensores bien conocidos.

Se incluyen también preparaciones en forma sólida que están previstas que se conviertan, rápidamente antes del uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones, Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saporíferos, estabilizantes, tampones, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Para administración tópica a la epidermis, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden formular como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con adición de un agentes espesante y/o gelificante adecuado. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y por lo general contienen también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes espesantes, o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que incluyen principio activo con una base aromatizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

Las disoluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en recipientes monodosis o multidosis. En este último caso con un gotero o pipeta, esto se puede conseguir por administración al paciente cuando sea adecuado, volumen predeterminado de la disolución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante una bomba dosificadora de pulverización con atomización.

La administración al tracto respiratorio también se puede conseguir mediante una formulación en aerosol en la que se proporciona el principio activo en un envase presurizado con un propulsor adecuado. Si los compuestos de la presente invención, o las composiciones farmacéuticas que las comprenden se administran en forma de aerosoles, por ejemplo, como aerosoles nasales, o por inhalación, esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando un pulverizador, un nebulizador, un nebulizador de bomba, un equipo de inhalación, un inhalador de dosis medida o un inhalador de polvo seco. Las formas farmacéuticas para administración de los compuestos de la presente invención en forma de aerosol se pueden preparar siguiendo procedimientos bien conocidos del experto en la materia. Para su preparación, por ejemplo, las disoluciones o dispersiones de los compuestos de la presente invención en agua, mezclas de alcohol/agua o disoluciones salinas adecuadas se pueden utilizar con los aditivos habituales, por ejemplo alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y, si es adecuado, propulsores convencionales, que incluyen por ejemplo dióxido de carbono, CFC, tales como, diclorodifluorometano, triclororofluorometano, o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol también puede incluir de manera cómoda un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar mediante la provisión de una válvula de medida.

En las formulaciones previstas para su administración al tracto respiratorio, incluyendo las formulaciones intranasales, el compuesto por lo general tendrá un tamaño de partícula más pequeño, por ejemplo, en el intervalo de 10 micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la materia, por ejemplo mediante micronización. Cuando se desee, se pueden utilizar formulaciones adaptadas para proporcionar la liberación continua del principio activo.

Alternativamente, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla pulverulenta del compuesto en una base de polvo adecuada como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetill celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). De forma cómoda, el portador pulverulento puede formar un gel en la cavidad nasal. La composición pulverulenta puede presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo

en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o envases tipo blíster desde donde el polvo se puede administrar mediante un inhalador.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas farmacéuticas unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo, La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Asimismo, La forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido sello, o una pastilla para chupar, o puede ser una cantidad adecuada de cualquiera de estos en una forma envasada.

Los comprimidos o cápsulas para administración oral y los líquidos para administración intravenosa son las composiciones preferidas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir de manera opcional como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos representativos incluyen, pero no se limitan a: acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, músico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfírico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares, así como aquellas sales farmacéuticamente aceptables relacionadas en el Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1 -19 (1977).

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como productos directos de la síntesis del compuesto. Como alternativa, la base libre se puede disolver en un disolvente adecuado que contiene el ácido adecuado, y la sal se puede aislar evaporando el disolvente, o bien separando la sal y el disolvente. Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes convencionales de bajo peso molecular usando procedimientos conocidos del experto en la materia.

Los compuestos de la presente invención se pueden convertir en "profármacos". El término "profármaco" se refiere a compuestos que se han modificado con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y que, cuando se administran a un individuo, estos grupos experimentan una biotransformación para dar el compuesto progenitor. Los profármacos, por tanto, se pueden considerar compuestos de la invención que contienen uno o más grupos protectores especializados no tóxicos utilizados de manera transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, la hipóteis del "profármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Se proporciona una discusión completa en T. Higuchi y V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol 14 de la A.C.S. Symposium Series; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para "tratamiento combinado" que comprende premezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de los compuestos descritas en el presente documento, junto con al menos un agente farmacéutico conocido tal como se ha descrito en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se resalta que cuando los moduladores der receptor de la serotonina 5-HT_{2A} se utilizan como principios activos en una composición farmacéutica, estas no se pretenden para uso exclusivo en seres humanos, sino también en otros animales no humanos. Así, avances recientes en el campo de la atención sanitaria a animales obligan a tener en cuenta el uso de principios activos, tales como los moduladores der receptor de la serotonina 5-HT_{2A}, para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a 5-HT_{2A} en animales domésticos (por ejemplo, perros y gatos) y en otros animales domésticos (por ejemplo, vacas, pollos, pescado, etc.). Las personas normalmente expertas en la materia rápidamente comprenderán la utilidad de dichos compuestos en este tipo de escenarios.

OTRAS UTILIDADES

Otro objeto de la presente invención se refiere a compuestos radiomarcados de la presente invención que se utilizarían no solamente para las imágenes radiológicas sino también en ensayos, tanto in vitro como in vivo, para localizar y cuantificar el receptor de la serotonina 5-HT_{2A} en muestras de tejidos, incluyendo los humanos, y para identificar ligandos del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} mediante la unión con inhibición de un compuesto radiomarcado. Es un objeto adicional de la presente invención desarrollar ensayos novedosos para el receptor 5-HT_{2A} que comprenden dichos compuestos radiomarcados.

La presente invención abarca compuestos de la presente invención marcados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente o radiomarcados son aquellos que son idénticos a los compuestos descritos en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra de forma típica en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que se pueden incorporar a los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a ^{2}H (también escrito como D para deuterio) ^{3}H (también escrito como T para

tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{88}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionucleido que se incorpora a los presentes compuestos radiomarcados dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos in vitro de etiquetado y competición del receptor de la serotonina 5-HT_{2A}, los compuestos que incorporan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I o ^{31}S serán por lo general los más útiles. En aplicaciones de formación de imágenes de radio, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br serán por lo general los más útiles.

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "compuesto marcado" es un compuesto de fórmula (Ia) que se ha incorporado como al menos un radionucleido; en algunas realizaciones, el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

Algunos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención son útiles en ensayos de distribución tisular del compuesto y/o el sustrato. En algunas realizaciones, los isótopos ^{3}H y/o ^{14}C de estos radionucleidos son útiles en estos estudios. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^{2}H) puede conseguir determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, aumento de la semivida in vivo o necesidades de dosis reducidas) y, por tanto, se pueden preferir en determinadas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la presente invención se pueden preparar por lo general siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los dibujos y ejemplos siguientes, sustituyendo un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado. Otros métodos sintéticos útiles se describen más adelante. Además, deberá entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser tanto el isótopo más frecuente de dichos átomos o el radioisótopo más raro o un isótopo no radioactivo.

Los métodos sintéticos para incorporar radioisótopos a compuestos orgánicos que son aplicables a los compuestos de la invención son bien conocidos en la técnica. Estos métodos sintéticos, por ejemplo; incorporan niveles de actividad de tritio a las moléculas diana, son los siguientes:

A. Reducción catalítica con tritio gaseoso -Este procedimiento normalmente produce productos con elevada actividad específica y requiere precursores halogenados o no saturados.
B. Reducción con borohidruro de sodio [^{3}H] -Este procedimiento es bastante barato y requiere precursores que incluyen grupos funcionales que se puedan reducir tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.
C. Reducción con hidruro de aluminio y litio [^{3}H] -Este procedimiento ofrece productos con prácticamente actividades específicas teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales que se puedan reducir tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres, y similares.
D. Marcado por exposición a tritio gaseoso -Este procedimiento implica exponer precursores que contienen protones intercambiables a tritio gaseoso en presencia de un catalizador adecuado.
E. N-Metilación con yoduro de metilo [^{3}H] -Este procedimiento se utiliza habitualmente para preparar productos de O-metilo o W-metilo (^{3}H) por tratamiento de precursores adecuados con yoduro de metilo de elevada actividad específica (^{3}H). Por lo general, este método proporciona la mayor actividad específica, tales como por ejemplo, aproximadamente 70-90 Ci/mmol.

Los métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de ^{125}I a las moléculas diana incluyen:

A. Reacciones de Sandmeyer y similares -Este procedimiento transforma una amina arílica o heteroarílica en una sal de diazonio, tal como una sal de tetrafluoroborato, y posteriormente en el compuesto marcado con ^{125}I usando Na ^{125}I. Un procedimiento representativo se notifica en Zhu, G-D. y colaboradores en J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.
B. Orto-^{125}yodación de fenoles -Este procedimiento permite la incorporación de ^{125}I en la posición orto de un fenol como informa Collier, T. L. y colaboradores en J. Labelled Compd.Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.
C. Intercambio de bromuro en arilo y heteroarilo con ^{125}I -Este método es, por lo general, un procedimiento en dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de arilo o heteroarilo en el correspondiente compuesto intermedio de trialquil estaño utilizando, por ejemplo, una reacción catalizada por Pd (es decir, $Pd(Ph_3P)_4$] o a través de un aril o heteroaril litio, en presencia de un haluro de trialquilestaño o de hexaalquilestaño (por ejemplo, $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representativo se notifica en Le Bas, M.D. y colaboradores en J. Labeled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Un compuesto de Fórmula (**Ia**) radiomarcado del receptor de serotonina 5-HT_{2A} se puede utilizar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) se puede evaluar para determinar su capacidad para reducir la unión del "compuesto de Fórmula (**Ia**) radiomarcado" al receptor 5-HT_{2A}. De acuerdo con ello, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el "compuesto de Fórmula (**Ia**) radiomarcado" por la unión al receptor de la setoronina 5-HT_{2A} directamente se correlaciona con su afinidad de unión.

Los compuestos marcados de la presente invención se unen al receptor de la serotonina 5-HT_{2A}. En una realización, el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 500 μM, En otra realización, el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 100 μM, En otra realización más, el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 10 μM, En otra realización más, el compuesto marcado tiene una CI_{50} menor de

aproximadamente 1 μM, y en otra realización más, el inhibidor marcado tiene una CI_{50} menor de aproximadamente 0,1 μM.

Otros usos de los receptores y métodos descritos serán evidentes para los expertos en la materia basándose en, inter alia, una revisión de esta divulgación.

Como se reconocerá, las etapas de los métodos de la presente invención no necesitan realizarse ningún número concreto de veces o en alguna secuencia concreta. Los objetos, ventajas y características novedosas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia después de examinar los ejemplos siguientes de la misma.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de la presente invención.

Las síntesis ilustradas de los compuestos de la presente invención se han mostrado en la Figuras 1 a 4, donde los símbolos tienen las mismas definiciones que se utilizan en la totalidad de esta divulgación.

Los compuestos de la invención y sus síntesis de ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Los compuestos descritos en el presente documento, tanto anteriormente como a continuación, se denominan de acuerdo con el CS ChemDraw Ultra Version 7.0.1, AutoNom versión 2.2. En determinados casos se utilizan los nombres comunes, y se entiende que estos nombres comunes serán reconocidos por los expertos en la materia.

Química: Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^{1}H) se registraron en un instrumento Bruker Avance-400 provisto de una QNP (Quad Nucleus Probe) o una BBI (Broad Band Inverse) y gradiente en z. Los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón (ppm) usando como referencia la señal de disolvente residual. Las abreviaturas de RMN utilizadas son las siguientes: s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, t = triplete, t = triple doblete, q = quartete, m = multiplete bs = singlete amplio. Se llevaron a cabo las irradiaciones de microondas con un instrumento Smith Synthesizer™ o un instrumento Emrys Optimizer™ (Personal Chemistry). La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo con gel de sílice 60 F_{254} (Merck), la cromatografía en capa fina preparatoria (TLC prep) se llevó a cabo en gel de sílice PK6F en placas de 60 A1 mm (Whatman), y la cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se realizó bajo presión reducida en un evaporador rotatorio a Buchi. Especificaciones de la LCMS: Bombas de HPLC: LC-10AD VP, Shimadzu Inc.; Controlador del sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; Detector UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Automuestreador: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrometría de masas: API 150EX con fuente de ionización por pulverización: AB/MDS Sciex; Programa informático: Analyst 1.2.

Ejemplo 1.1: Preparaciones de 2-[4-(4-Cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 7).

Etapa A: Preparación del Compuesto intermedio 4-(2-(4-Fluorofenill)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

Piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,00 g, 26,8 mmol) y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (6,99 g, 32,2 mmol) se disolvieron en DMF (5 ml) y se agitaron durante 10 min a temperatura ambiente. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de DCM y MeOH para dar el compuesto del título (3,50 g) como un aceite. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,42 (s, 9H) 2,47 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,36 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,77 (s, 2H), 7,20 (t, J = 8,8, 2H), 8,07 (td, J = 2,0, 8,8 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{23}FN_2O_3$: 322,2; Encontrado: LCMS m/z = 323,4 (M+H+).

Etapa B: Preparación del Compuesto intermedio 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona.

El aceite de la Etapa A se disolvió en HCl 4 M en dioxano (12 ml) y se agitó a 45 °C durante 20 min. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar la sal de diclorhidrato del compuesto del título (1,80 g) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,56 (s, 8H), 5,05 (s, 2H), 7,46 (t, J = 8,8, 2H), 8,10 (td, J = 2,1, 8,8 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{12}H_{15}FN_2O$: 222,1; Encontrado: LCMS m/z = 223,3 (M+H+).

Etapa C: Preparación de 2-[4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona.

Diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (100 mg, 339 mmol) se añadió a una disolución de ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (76,9 mg, 440 µmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (168 mg, 440 µmol) y trietilamina (235 µL, 1,69 mmol) en THF (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con irradiación de microondas durante 20 min. El disolvente se extrajo a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (115 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,39 (s, 4H), 4,05 (s, 4H),

4,14 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,30 (dt, J = 2,5, 8,8 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}ClFN_4O_2$: 378,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 379,1 (M+H+^{35}Cl, 100%), 381,1 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.2: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 50).

A una disolución de diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (29,5 mg, 0,100 mmol, de la Etapa B del Ejemplo 1.1), ácido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (18,9 mg, 0,150 mmol), y trietilamina (0,139 ml, 1,00 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió una disolución de anhídrido del ácido 1-propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo, 122 µl, 0,200 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas, se inactivó con agua y se purificó mediante HPLC/MS preparativa. El liofilato resultante se disolvió en DCM, se trató con resina MP-carbonato (~100 mg). La mezcla se agitó durante 30 min y se filtró para eliminar la resina. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título (26,0 mg) como un sólido de color blanco.RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,34 (s, 3H), 2,66 (a, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,88 (a, 2H), 4,02 (a, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,14 (t, J = 8,59 Hz, 2H), 7,99-8,09 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}FN_4O_2$: 330,2; Encontrado: LCMS m/z = 331,3 (M+H+).

Ejemplo 1.3: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(5-isopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 45).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.2, usando ácido 3-isopropil-1 H-pirazol-5-carboxílico (23,1 mg), y diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1 -il)etanona (29,5 mg) como materiales de partida, para dar el compuesto del título (27,1 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{19}H_{23}FN_4O_2$: 358,2, Encontrado: LCMS m/z = 359,3 (M+H+).

Ejemplo 1.4: Preparación de 2-[4-(4-cloro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona Compuesto 40).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.2, usando ácido 4-cloro-1H-pirazol-3-carboxílico (22,0 mg), y diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1 -il)etanona (29,5 mg) como materiales de partida, para dar el compuesto del título (22,9 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{16}H_{16}ClFN_4O_2$: 350,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 351,3 (M+H+^{35}Cl, 100%), 353,3 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.5: Preparación de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(5-metil-2-phenil-2W-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 30).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.2, usando ácido 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-carboxílico (30,3 mg), y diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1 -il)etanona (29,5 mg) como materiales de partida, para dar el compuesto del título (31,9 mg) como un sólido de color blanco. RMN^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,35 (s, 3H), 2,60-2,67 (m, 2H), 2,69 (bs, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,89 (a, 2H), 4,16 (a, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,13 (t, J = 8,46 Hz, 2H), 7,38-7,54 (m, 5H), 7,99-8,09 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$: 406,2; Encontrado: LCMS m/z = 407,5 (M+H+).

Ejemplo 1.6: Preparación de 2-[4-(5-*terc*-Butil-2-metil-2*H*-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 20).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.2, usando ácido 3-*terc*-butil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (27,3 mg), y diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1 -il)etanona (29,5 mg) como materiales de partida, para dar el compuesto del título (35,5 mg) como un sólido de color amarillo. Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_4O_2$: 386,2; Encontrado: LCMS m/z = 387,5 (M+H+).

Ejemplo 1.7: Preparación de {4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il-5-metil-1H-pirazol-3-il)-metanona (Compuesto 67).

Etapa A: Preparación del Compuesto intermedio 4-(4-fluorophenetil)piperazine-1-carboxilato de terc-butilo.

Piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 5,37 mmol) se disolvió en DMF (20 ml). 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (2.62 g, 12,9 mmol) y carbonato potásico (2,23 g, 16,1 mmol) se añadieron a continuación a la disolución. La reacción se calentó durante 1 h a 120 °C con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. El producto se purificó mediante HPLC (5-95% acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%) para dar la sal de TFA del compuesto del título (1,65 g, pureza del 84%) en forma de un aceite. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{25}FN_2O_2$: 308,2; Encontrado: LCMS m/z = 309,4 (M+H+).

Etapa B: Preparación del Compuesto intermedio 1-(4-Fluorofenetil)piperazina.

4-(4-fluorophenetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,65 g, 5,37 mmol) y HCl 4 M en dioxano (6 ml) se agitaron a 43 °C durante 1 h. El producto se purificó mediante HPLC (acetonitrilo 5-50%/agua/TFA al 0,1) para dar la sal de TFA

del compuesto del título (510 mg) como un sólido. Masa exacta calculada para $C_{12}H_{17}FN_2$: 208,1; Encontrado: LCMS m/z = 209,0 ($M+H^+$).

Etapa C: Preparación de {4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-ilH5-metil-1H-pirazol-3-il)-metanona.

1-(4-Fluorofenetil)piperazina (62 mg, 0,30 mmol), ácido 5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (49 mg, 0,39 mmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (147 mg, 0,39 mmol), trietilamina (89 µl, 0,6 mmol) y THF (1 ml) se calentaron durante 10 min a 100 °C con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente.. El disolvente se evaporó y el aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (49 mg) en forma sólida. RMN ^1H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,29 (s, 3H), 3,03-3,07 (m, 4H), 3,25-3,29 (m, 3H), 3,48-3,67 (m, 3H), 4,61-4,76 (m, 1H), 5,09-5,24 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{21}FN_4O$: 316,2; Encontrado: LCMS m/z = 317,1 (M+H+).

Ejemplo 1.8: Preparación de (1,5-Dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 61).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenetil)piperazina (62 mg, 0,3 mmol), y ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (54 mg, 0,39 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (90 mg) en forma sólida. RMN ^1H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 3,03-3,07 (m, 4H), 3,23-3,31 (m, 3H), 3,50-3,65 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 4,61-4,76 (m, 1H), 5,09-5,24 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{23}FN_4O$: 330,2; Encontrado: LCMS m/z = 331,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 1.9: Preparación de {4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-(5-isopropil-2W-pirazol-3-il)-metanona (Compuesto 56).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenetil)piperazina (87 mg, 0,42 mmol), y ácido 3-isopropil-1H-pirazol-5-carboxílico (64 mg, 0,42 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (67 mg) en forma sólida. RMN ^1H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,27 (d, J = 7,07 Hz, 6H), 2,98-3,09 (m, 5H), 3,23-3,28 (m, 4H), 3,49-3,66 (m, 2H), 4,61-4,76 (m, 1H), 5,10-5,27 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{25}FN_4O$: 344,2; Encontrado: LCMS m/z = 345,4 (M+H+).

Ejemplo 1.10: Preparación de (4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 51).

(4-(4-Fluorofenetil)piperazin-1-il)(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanona (150 mg, 0,45 mmol), y NBS (97 mg, 0,54 mmol) en DMF (1,5 ml) se calentaron durante 20 min a 100 °C con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. El producto se preparó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (86 mg) en forma sólida. RMN ^1H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,26 (s, 3H), 3,01-3,08 (m, 4H), 3,27-3,32 (m, 3H), 3,47-3,65 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,33-4,45 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 7,09 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}BrFN_4O$: 408,1; Encontrado: LCMS m/z = 409,1 (M+H+. ^{79}Br, 100%), 411,1 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.11: Preparación de (4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 46).

(4-(4-Fluorofenetil)piperazin-1-il)(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)metanona (100 mg, 0,300 mmol), y NCS (49 mg, 0,36 mmol) en DMF (1,5 ml) se calentaron durante 10 min a 100 °C con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. El producto se preparó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (71 mg) en forma sólida. RMN ^1H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,25 (s, 3H), 3,01-3,10 (m, 4H), 3,26-3,33 (m, 2H), 3,46-3,71 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,39-4,51 (m, 1H), 4,62-4,72(m, 1H), 7,10 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}$ $ClFN_4O$: 364,2; Encontrado: LCMS m/z = 365,4 (M+H+).

Ejemplo 1.12: Preparación de {4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metanona (Compuesto 41).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenetil)piperazina (200 mg, 0,96 mmol), y ácido 1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (157 mg, 1,25 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (371 mg) en forma sólida. RMN ^1H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,01-3,10 (m, 4H), 3,28-3,34 (m, 2H), 3,48-3,65 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,58-4,96 (m, 2H), 6,43 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 2,02 Hz, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{21}FN_4O$: 316,2; Encontrado: LCMS m/z = 317,3 (M+H+).

Ejemplo 1.13: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 36).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenetil)piperazina (68 mg, 0,33 mmol), y ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (87 mg, 0,42 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (111 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,01-3,09 (m, 4H), 3,27-3,33 (m, 2H); 3,48-3,74 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 4,29-4,42 (m, 1H), 4,63-4,73 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,84 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}BrFN_4O$: 394,1; Encontrado: LCMS m/z = 395,3 (M+H+ ^{79}Br, 100%), 397,3 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.14: Preparación de (4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 31).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.10, usando (4-(4-fluorofenetil)piperazin-1-il)(1-metil-1H-pirazol-5-il)metanona (150 mg, 0,470 mmol), y NBS (101 mg, 0,570 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (20 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,41-2,84 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,31-3,46 (m, 4H), 3,66-3,79 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,08 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,28 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}BrFN_4O$: 394,1; Encontrado: LCMS m/z = 395,3 (M+H+^{79}Br, 100%), 397,3 (M+W ^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.15: Preparación de (4-Bromo-2,5-dimetil-2W-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 26).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenetil)piperazina (62 mg, 0,3 mmol), y ácido 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (85 mg, 0,39 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (70 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,14-2,17 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 2H), 2,73-2,79 (m, 2H), 3,28-3,37 (m, 2H), 3,65-3,71 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,02 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,24 (dd, J = 5,05, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}BrFN_4O$: 408,1; Encontrado: LCMS m/z = 409,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 4111,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.16: Preparación de 2-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 1).

Etapa A: Preparación del Compuesto intermedio 4-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.

piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,00 g, 26,8 mmol) se disolvió en DMF (15 ml). 2-Bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (7.00 g, 32,2 mmol) y carbonato potásico (11,1 g, 80,5 mmol) se añadieron a continuación a la disolución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El producto se purificó mediante HPLC (acetonitrilo/agua/TFA al 0:1% 5-95%) para dar la sal de TFA del compuesto del título (9,06 g) como un aceite. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{23}FN_2O_3$: 322,2; Encontrado: 323,2 (M+H+).

Etapa B: Preparación del Compuesto intermedio 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona.

4-(2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,65 g, 26,8 mmol), HCl 4 M en dioxano (6 ml) y dioxano (20 ml) se agitaron a 43 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se secó en un horno de vacío para obtener el compuesto del título (5,29 g). Masa exacta calculada para $C_{12}H_{15}FN_2O$: 222,1; Encontrado: 223,4 (M+H+).

Etapa C: Preparación de 2-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona.

1-(4-Fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (295 mg, 1,00 mmol), ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (182 mg, 1,30 mmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (490 mg, 1,30 mmol), trietilamina (297 µL, 2,00 mmol) y THF (3,5 ml) se calentaron durante 10 min a 100 °C con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. El disolvente se evaporó y el aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (411 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 3,19-3,58 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,84-4,17 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{21}FN_4O_2$: 344,2; Encontrado: LCMS m/z = 345,4 (M+H$^+$).

Ejemplo 1.17: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 68).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.10, usando 2-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (194 mg, 0,560 mmol), y NBS (120 mg, 0,680 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (51 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400

MHz) δ 2,27 (s, 3H), 3,30-3,53 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 3,78-4,28 (m, 2H), 4,46-5,05 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,32 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}BrFN_4O_2$: 422,1; Encontrado: LCMS m/z = 423,3 (M+H+ ^{79}Br, 100%), 425,3 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.18: Preparación de 2-[4-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 62).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.10, usando 2-[4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (194 mg, 0,56 mmol), y NCS (90 mg, 0,68 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (143 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,25 (s, 3H), 3,27-3,53 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,88-4,28 (m, 2H), 4,48-4,78 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,32 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}ClFN_4O_2$: 378,1; Encontrado: LCMS m/z = 379,3 (M+H+).

Ejemplo 1.19: Preparación de 2-[4-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 57).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.10, usando 1-(4-fluorofenil)-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il)etanona (80 mg, 0,24 mmol), y NCS (65 mg, 0,49 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (7 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,26 (s, 3H), 3,34-3,53 (m, 6H), 3,98-4,13 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,31 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}ClFN_4O_2$: 364,1; Encontrado: LCMS m/z = 365,4 (M+H+).

Ejemplo 1.20: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 52).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.10, usando 1-(4-fluorofenil)-2-(4-(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il)etanona (80 mg, 0,24 mmol), y NBS (116 mg, 0,65 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (11 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,26 (s, 3H), 3,33-3,52 (m, 4H), 3,93-4,12 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 7,30 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}BrFN_4O_2$: 408,1; Encontrado: LCMS m/z = 409,3 (M+H+^{79}Br, 100%), 411,3 (M+H+^{79}Br, 97%).

Ejemplo 1.21: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(4-iodo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 47).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenil)2-(piperazin-1-il)etanona (180 mg, 0,8 mmol), y ácido 4-yodo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (265 mg, 1,00 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (390 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,18-3,72 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,07-4,52 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 7,33 (t, J = 8,84.Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}FIN_4O_2$: 456,1; Encontrado: LCMS m/z=457,3 (M+H+).

Ejemplo 1.22: Preparación de 2-[4-(4-Fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 42).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenil)2-(piperazin-1-il)etanona (44 mg, 0,2 mmol), y ácido 4-fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (37 mg, 0,26 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (71 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,23 (s, 3H), 3,34-3,50 (m, 4H), 3,91-3,31 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 7,30 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}F_2N_4O_2$: 348,1; Encontrado: LCMS m/z = 349,4 (M+H+).

Ejemplo 1.23: Preparación de 2-[4-(5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 37).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenil)2-(piperazin-1-il)etanona (44 mg, 0,2 mmol), y ácido 5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico (41 mg, 0,26 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (61 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,24 (t, J = 7,83 Hz, 3H), 2,67 (c, J = 7,83 Hz, 2H), 3,36-3,50 (m, 4H), 3,54-3,86 (m, 2H), 3,94-4,31 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,3 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}F_2N_4O_2$: 362,2; Encontrado: LCMS m/z = 363,3 (M+H+) .

Ejemplo 1.24: Preparación de 2-[4-(5-Ciclopropyl-4-fluoro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 32).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando

1-(4-fluorofenil)2-(piperazin-1-il)etanona (44 mg, 0,2 mmol), y ácido 5-ciclopropil-fluoro-1H-pirazol-3-carboxílico (44 mg, 0,26 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (42 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 0,82-0,85 (m, 2H), 0,94-0,99 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 4H), 3,92-4,25 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 7,30 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{20}F_2N_4O_2$: 374,2; Encontrado: LCMS m/z =-375,3 (M+H+).

Ejemplo 1.25: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-4-o-tolyl-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 27).

1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(4-iodo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (68 mg, 0,15 mmol), ácido o-tolilborónico (44 mg, 0,33 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (26 mg. 0,02 mmol), K_2CO_3 (42 mg, 0,3 mmol) y THF (1 ml) se calentaron durante 2 h a 120 °C con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. El disolvente se evaporó y el aceite resultante se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (30 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 2,27 (s, 3H), 2,96-3,11 (m, 2H), 3,04-3,09 (m, 2H), 3,33-3,44 (m, 2H), 3,76-3,92 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 7,11-7,41 (m, 6H), 7,77 (s, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{24}H_{25}FN_4O_2$: 420,2; Encontrado: LCMS m/z = 421,4 (M+H+).

Ejemplo 1.26: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxietil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 77).

2-(4-(4-bromo-l-metil-1H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)etanona (30 mg, 0,070 mmol) se capturó en MeOH (4 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió borohidruro de sodio (2,8 mg, 0,070 mmol) en porciones. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se inactivó con agua. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se preparó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (25 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,92-4,16 (m, 8H), 3,23-3,29 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,15-5,20 (m, 1H), 7,14 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}BrFN_4O_2$: 410,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 411,2(M+H+.^{79}Br, 100%), 413,2 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.27: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3,4-difluorofenil)-etanona (Compuesto 48).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (75 mg, 0,24 mmol), y 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanona (57 mg, 0,24 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (14 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 3,44-3,56 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,03-4,17 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 7,48-7,57 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{17}BrF_2N_4O_2$: 426,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 427. (M+H+^{79}Br, 100%), 429,1 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.28: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona (Compuesto 33).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (75 mg, 0,24 mmol), y 2-bromo-1-(4-(trifluorometil)fenil)etanona (65 mg, 0,24 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (47 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 3,47-3,56 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,04-4,16 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,34 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{18}BrF_3N_4O_2$: 458,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 459,3 (M+H^{79}Br, 100%), 461,3 (M+H+^{81}Br, 100%).

Ejemplo 1.29: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona (Compuesto 28).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (75 mg, 0,24 mmol), y 2-bromo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanona (68 mg, 0,24 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (68 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 3,46-3,56 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,04-4,18 (m, 4H), 5,04 (s, 2H), 7,50 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{18}BrF_3N_4O_3$: 474,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 475,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 477,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.30: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-etanona (Compuesto 23).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (75 mg, 0,24 mmol), y

2-bromo-1-(4-(metilsulfonil)fenil)etanona (67 mg, 0,24 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (8 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 3,20 (s, 3H), 3,48-3,58 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,07-4,18 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,34 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,34 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{21}BrN_4O_4S$: 468,1; Encontrado: LCMS m/z(%) = 469,3(M+H+ ^{79}Br, 100%), 471,3 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.31: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etanona (Compuesto 18).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (75 mg, 0,24 mmol), y 2-bromo-1-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)etanona (65 mg, 0,24 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (65 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 2,04-2,10 (m, 4H), 3,38-3,44 (m, 4H), 3,45-3,60 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,97-4,18 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 6,64 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{26}BrN_5O_2$: 459,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 460,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 462,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.32: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1,4,5,6-tetrahydro-cyclopentapirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 11).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenil)2-(piperazin-1-il)etanona (80 mg, 0,27 mmol), y ácido 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]-pirazol-3-carboxílico (49 mg, 0,33 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (57 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 2,53-2,61 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 4H), 3,46-3,57 (m, 4H), 3,96-4,49 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 7,34 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,12 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{21}FN_4O_2$: 356,2; Encontrado: LCMS m/z = 357,2 (M+H+).

Ejemplo 1.33: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-{4-[1-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona (Compuesto 19).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenil)2-(piperazin-1-il)etanona (59 mg, 0,20 mmol), y ácido 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H pirazol-3-carboxílico (65 mg, 0,22 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (66 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,39-3,52 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,92-4,24 (m, 2H), 4,38-4,64 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 3H), 7,22-7,37 (m, 9H), 8,02 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{29}H_{27}FN_4O_3$: 498,2; Encontrado: LCMS m/z = 499,6 (M+H+).

Ejemplo 1.34: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 35).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.7, usando 1-(4-fluorofenil)2-(piperazin-1-il)etanona (70 mg, 0,30 mmol), y ácido 1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carboxílico (65 mg, 0,33 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (153 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Metanol-d_4, 400 MHz) δ 3,48-3,62 (m, 4H), 3,92-4,29 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,34-4,69 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 8,12 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{18}F_4NO_2$: 398,1; Encontrado: LCMS m/z = 399,4 (M+H+).

Ejemplo 1.35: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona O-Metil-oxima (Compuesto 25).

2-(4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)etanona (100 mg, 0,24 mmol) y clorhidrato de metoxilamina (25 mg, 0,31 mmol) se capturaron en etanol (10 ml) en un matraz de fondo redondo y se calentaron a temperatura de reflujo a 90 °C durante 21 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1,5 ml). La mezcla se extrajo tres veces con DCM y la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtra, y se concentró. El producto bruto se purificó mediante TCL en placa preparativa (R_f = 0,44, EtOAc/Hexano 60%, UV 254nm) y se secaron para dar el compuesto del título (25 mg) como una base libre. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,42-2,48 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 2H), 3,35-3,42 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,14 (t, J = 8,84 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 5,31, 8,84 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{21}BrFN_5O_2$: 437,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 438,3 (M+H+^{79}Br, 100%), 440,3 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.36: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 76).

A una disolución de diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (29,5 mg, 0,100 mmol), ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (23,6 mg, 0,150 mmol) y trietilamina (139 µL, 1,00 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió

una disolución de anhídrido del ácido 1-propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo, 35,6 ml, 0,100 mmol). La mezcla resultante se sometió a vortización y a continuación se dejó reposar durante 30 min. El producto se purificó mediante HPLC/MS preparativa y se liofilizó para dar la sal de TFA del compuesto del título (20,5 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,69 (bs, 6H), 4,00 (a, 2H), 4,95 (a, 2H), 7,47 (1 J = 8,84 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{16}H_{16}FN_5O_4$: 361,1; Encontrado: LCMS m/z = 362,4 (M+H+).

Ejemplo 1.37: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-2,5-dimetil-2W-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 4).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1, usando clorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (35 mg, 135 mmol) y ácido 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (29,6 mg, 135 µmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (41 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 2,19 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,46 (s, 4H), 3,80 (s, 4H), 4,77 (s, 2H), 7,34 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}BrFN_4O_2$: 422,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 423,1 (M+H+^{79}Br, 100%), 425,1 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.38: Preparación de 2-(4-(1-ferf-Butyl-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il)-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 17).

Diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (59,0 mg, 0,200 mmol) se añadió a una disolución de cloruro de 1-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carbonilo (48,2 mg, 0,240 mmol) en trietilamina (97,4 µL, 0,700 mmol) y DCM (2.0 ml). La disolución se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El disolvente se extrajo a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (48,3 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_6, 400 MHz) δ 1,62 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 3,90-4,08 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,01 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{27}FN_4O_2$: 386,2; Encontrado: LCMS m/z = 387,3 (M+H$^+$).

Ejemplo 1.39: Preparación de 2-[4-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 79).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1, Etapa C, usando ácido 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (42,1 mg, 0,273 mmol) y diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (62,0 mg, 0,210 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (59,7 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,39 (s, 4H), 3,98 (s, 4H), 4,17 (c, J = 7,1, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,8, 2H), 8,02 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{23}FN_4O_2$: 358,2; Encontrado: LCMS m/z = 359,5 (M+H$^+$).

Ejemplo 1.40: Preparación de 2-[(S)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 82).

El material de partida, diclorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)etanona, se fabricó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1, Etapas A y B, usando (S)-3-metilpiperazine-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,99 mmol), y 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (1,14 g, 5,24 mmol). El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1, Etapa C, usando ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (43,1 mg, 210 µmol) y diclorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)etanona, 162 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (22,6 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,32-1,42 (dd, J = 5,9, 34,9 Hz, 3H), 2,06 (s, 1H), 3,30-3,55 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,71 (c, J = 17,1, 2H), 7,30 (s, J = 6,9 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,9, 8,8, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}BrFN_4O_2$: 422,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 423,1 (M+H$^{+\,79}$Br, 100%), 425,1 (M+H^{+81}Br, 97%).

Ejemplo 1.41: Preparación de 2-[(S)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 80).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.40, usando ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (43,1 mg, 210 µmol) y diclorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)etanona, 162 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (25,3 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,32-1,42 (dd, J = 5,9, 34,9 Hz, 3H), 2,08 (s, 1H), 3,30-3,60 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,90-4,25 (m, 3H), 4,72 (c, J = 17,8 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 2,1, 8,8 Hz, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}ClFN_4O_2$: 378,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 379,4 (M+H^{+35}Cl, 100%), 381,4 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.42: Preparación de 2-[(S)-4-(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 78).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.40, usando ácido 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (46,0 mg, 210 µmol) y diclorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)etanona (50 mg, 162 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (25,5 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,32-1,42 (d, J = 16,0 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,30-3,55 (m, 7H), 3,78 (s, 3H), 4,50-4,75 (s, 2H), 7,30 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{22}BrFN_4O_2$: 436,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 437,3 (M+H+^{79}Br, 100%), 439,3 (M+H+^{81}Br, 98%).

Ejemplo 1.43: Preparación de 2-[(R)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 15).

El material de partida, diclorhidrato de (R)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)etanona, se fabricó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1, Etapas A y B, usando (R)-2-metilpiperazine-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,99 mmol), 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (1,14 g, 5,24 mmol). El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.1, Etapa C, usando ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (57,1 mg, 252 mmol) y diclorhidrato de (R)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)etanona (60,0 mg, 194 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (56 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,34-1,42 (d, J = 19,9 Hz, 3H), 3,30-3,55 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,90-4,15 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 7,35 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,05 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}BrFN_4O_2$: 422,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 423,3 (M+H+ ^{79}Br, 100%), 425,3 (M+H+ ^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.44: Preparación de 2-[(R)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 12).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.43, usando ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (40,5 mg, 252 mmol) y diclorhidrato de (R)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metilpiperazin-1-il)etanona (60 mg, 194 µmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (52,8 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,35-1,44 (d, J = 29,1 Hz, 3H), 3,30-3,55 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,90-4,15 (m, 3H), 4,67-4,85 (m, 2H), 7,33 3 (t *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 8,07 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}ClFN_4O_2$: 378,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 379,4 (M+H+^{35}Cl, 100%), 381,4 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.45: Preparación de 2-[(S)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-3-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 9).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.40, usando ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (51,7 mg, 252 mmol) y diclorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilpiperazin-1-il)etanona (60,0 mg, 194 µmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (42 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,17 (s, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,61-4,77 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,03 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}BrFN_4O_2$: 422,1, Encontrado: LCMS m/z (%) = 423,3 (M+H+^{79}Br, 100%), 425,3 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.46: Preparación de 2-[(S)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-3-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 6).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.40, usando ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (40,5 mg, 252 mmol) y diclorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilpiperazin-1-il)etanona (60,0 mg, 194 µmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (38 mg) en forma sólida. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,51 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,16 (s, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,61-4,77 (m, 2H), 7,32 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,03 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}ClFN_4O_2$: 378,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 379,4 (M+H+^{35}Cl, 100%), 381,4 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.47: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 13).

En un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente, diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (0,072 g, 0,24 mmol) se disolvió en THF (1,2 ml). El ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,050 g, 0,24 mmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (0,10 g, 0,27 mmol), y trietilamina (0,068 ml, 0,49 mmol) se añadieron. La reacción se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las mejores fracciones se liofilizaron para dar el

compuesto del título (0,044 g) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,07-3,33 (m, 2H), 3,50-3,80 (m, 4H), 3,87 (s 3H), 4,07-4,28 (m, 1H), 4,35-4,55 (m, 1H), 4,94-5,18 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 8,04-8,11 (m, 3H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}BrFN_4O_2$: 408,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 409,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 411,4 (M+H+^{81}Br, 98%).

Ejemplo 1.48: Preparación de 2-[4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluorofenil)-etanona (Compuesto 10).

En un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente, diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (0,37 g, 1,2 mmol) se disolvió en THF (4,9 ml). El ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,200 g, 1,20 mmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (0,52 g, 1,4 mmol), y trietilamina (0,25 ml, 2,5 mmol) se añadieron a la disolución. La reacción se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las mejores fracciones se liofilizaron para dar el compuesto del título (0,22 g) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,05-3,60 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,80-4,10 (m, 4H), 4,96-5,12 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 8,04-8,13 (m, 3H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}ClFN_4O_2$: 364,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 365,4 (M+H+^{35}Cl, 100%), 367,4 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.49: Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-clorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 44).

En un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente, el diclorhidrato de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (27 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (1,0 ml). Bromuro de 4-clorofenetilo (12 mg, 0,083 mmol) y carbonato potásico (35 mg, 2,5 mmol) se añadieron. La reacción se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 10 min. Los sólidos se filtraron y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. Las mejores fracciones se liofilizaron para dar el compuesto del título (15 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,96-3,03 (m, 2H), 3,03-3,28 (m, 2H), 3,30-3,75 (m, 6H), 3,87 (s 3H), 4,23-4,40 (bs, 1H), 4,46-4,65. (bs, 1H), 7,32 (d, J = 8,4.Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,10 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O$: 366,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 367,4 (M+H^{+35}Cl, 100%), 369,4 (M+H+^{37}Cl, 64%).

Ejemplo 1.50: Preparación de 2-[4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-clorofenil)-etanona (Compuesto 39).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.49, usando clorhidrato de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (27 mg, 0,10 mmol) y bromuro de 4-clorofenacilo (19 mg, 0,083 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (13 mg) como un sólido de color claro. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,90-4,50 (m, 11H), 4,80-5,20 (bs, 2H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,97-8,02 (m, 2H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_2$: 380,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 381,3 (M+H+^{35}Cl, 100%), 383,4 (M+H+^{37}Cl, 64%).

Ejemplo 1.51: Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 34).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.49, usando clorhidrato de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (27 mg, 0,10 mmol) y bromuro de 3-fluorofenetilo (17 mg, 0,083 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (12 mg) como un sólido de color claro. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,99-3,80 (m, 10H), 3,87 (s, 3H), 4,20-4,30 (bs, 1H), 4,45-4,65 (bs, 1H), 7,08-7,20 (m, 3H), 7,40 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}ClFN_4O$: 350,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 351,2 (M+H+ ^{35}Cl, 100%), 353,2 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.52: Preparación de 2-[4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3-fluorofenil)-etanona (Compuesto 29).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.49, usando clorhidrato de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (27 mg, 0,10 mmol) y 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona (18 mg, 0,083 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (3,8 mg) como un sólido de color claro. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,00-3,60 (m, 8H), 3,86 (s, 3H), 4,80-5,20 (bs, 2H), 7,59-7,72 (m, 2H), 7,76-7,82 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}ClFN_4O_2$: 364,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 365,5 (M+H+^{35}Cl, 100%), 367,5 (M+H+^{37}Cl, 33%).

Ejemplo 1.53: Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 24).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.49, usando clorhidrato de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (27 mg, 0,10 mmol) y bromuro de 2-fluorofenetilo (18 mg, 0,083 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (3,9 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H

(DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,99-3,25 (m, 4H), 3,50-3,80 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 4,25-4,42 (bs, 1H), 4,50-4,68 (bs, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 2H), 8,10 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}ClFN_4O$: 350,1, Encontrado: LCMS m/lz (%) = 351,2 (M+H+^{35}Cl, 100%), 353,2 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.54: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluorofenil)-etanona (Compuesto 71).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.49, usando clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il-metanona (31 mg, 0,10 mmol) y 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona (26 mg, 0,12 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (6,1 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,80-3,75 (m, 8H), 3,87 (s, 3H), 4,00-4,60 (m, 1H), 4,70-5,11 (bs, 1H), 7,30-7,51 (m, 2H), 7,68-7,85 (m, 1H), 7,86-8,02 (m, 1H), 8,07 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}BrFN_4O_2$: 408,1; Encontrado: LEMS m/z (%) = 409,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 411,4 (M+H+^{81}Br, 98%).

Ejemplo 1.55: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2-metoxifenil)-etanona (Compuesto 65).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.49, usando clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il-metanona (31 mg, 0,10 mmol) y 2-bromo-1-(2-metoxifenil)etanona (28 mg, 0,12 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (11 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,10-3,70 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,10-4,28 (m, 1H), 4,43-4,62 (m, 1H), 4,75 -4,95 (m, 2H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,24-7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,80-7,94 (m, 1H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{21}BrN_4O_3$: 420,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 421,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 423,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.56: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-clorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 60).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.49, usando clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il-metanona (31 mg, 0,10 mmol) y 1-(2-bromoetil)-3-clorobenceno (26 mg, 0,12 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (15 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,92-3,74 (m, 10H), 3,88 (s, 3H), 4,14-4,27 (bs, 1H), 4,45-4,64 (bs, 1H), 7,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 3H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}BrClN_4O$: 410,1; Encontrado: LCMS m/z(%) = 411,3 (M+H+ ^{79}Br, 77%), 413,3 (M+H+^{81}Br, 100%).

Ejemplo 1.57: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il){4-[2-(2-clorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 55).

Clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il-metanona(31 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (1,5 ml). 1-(2-Bromoetil)-2-clorobenceno (66 mg, 0,30 mmol) y carbonato potásico (42 mg, 0,30 mmol) se añadieron. La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. El carbonato de potasio se eliminó por filtración y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. Las mejores fracciones se liofilizaron para dar el compuesto del título (0,041 g) como un sólido de color claro. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,05-3,80 (m, 10H), 3,88 (s, 3H), 4,18-4,39 (bs, 1H), 4,50-4,70 (bs, 1H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 2,2, 7,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,4, 7,1 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}BrClN_4O$: 410,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 411,4 (M+H+^{79}Br, 77%), 413,3 (M+H+^{81}Br, 100%).

Ejemplo 1.58: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(R)-4-[2-(4-fluorofenil)etil]-3-metil-pip-erazin-1-il}-metanona (Compuesto 75).

El ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (55,5 mg, 271 mmol) y (R)-1-(4-fluorophenetil)-2-metilpiperazina (59,8 mg, 269 µmol) se disolvieron en DMA (3 ml) y *H,H*-diisopropiletilamina (50 µl). El hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (115 mg, 302 µmol) se añadió y la agitación continuó durante 2 h. La reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar la sal de TFA del compuesto del título (64 mg) en forma sólida. Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}BrFN_4O$: 408,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 409,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 411,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.59: Preparación de (4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-((R)-4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il)-metanona (Compuesto 73).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.58, usando ácido 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (74 mg, 0.34 mmol) y (R)-1-(4-fluorofenetil)-2-metilpiperazina (56 mg, 0,25 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (64 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}BrFN_4O$: 422,1, Encontrado: LCMS m/z (%) = 423,3 (M+H+^{79}Br, 100%), 425,3 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.60: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 58).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.58, usando ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (70,1 mg, 342 µmol) y (S)-1-(4-fluorofenetil)-2-metilpiperazina (56,7 mg, 255 mmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (65 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11-1,46 (m, 3H), 2,85-4,60 (m, 14H), 7,19 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,43 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 9,99-10,55 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}BrFN_4O$: 408,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 409,4 (M+H^{+79}Br, 100%), 411,4 (M+H^{+81}Br, 97%).

Ejemplo 1.61: Preparación de (4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 53).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.58, usando ácido 4-bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico (66 mg, 301 µmol) y (S)-1-(4-fluorofenetil)-2-metilpiperazina (59 mg, 265 µmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (54 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,10-1,47 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,82-4,66 (m, 14H), 7,19 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,31-7,41 (m, 2H), 9,92-10,47 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}BrFN_4O$: 422,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 423,3 (M+H+^{79}Br, 100%), 425,3 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.62: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(R)-4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-2-metilpiperazin-1-il}-metanona (Compuesto 59).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.58, usando ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (70,7 mg, 345 µmol) y (R)-1-(4-fluorofenetil)-3-metilpiperazina (64,1 mg, 288 µmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (68 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}BrFN_4O$: 408,1, Encontrado: LCMS m/z (%) = 409,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 411,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.63: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 54).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.58, usando ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (56,3 mg, 275 µmol) y (S)-1-(4-fluorofenetil)-3-metilpiperazina (56 mg, 252 µmol) como materiales de partida, para dar la sal de TFA (51 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,36 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 2,93-5,02 (m, 14H), 7,19 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 9,67-9,99 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}BrFN_4O$: 408,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 409,4 (M+H+ ^{79}Br, 100%), 411,4 (M+H+ ^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.64: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-(4-phenetil-piperazin-1-il)-metanona (Compuesto 43).

A una mezcla de 1-fenetilpiperazina (0,050 g, 263 µmol), ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (64,6 mg, 315 µmol) y hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (120 mg, 315 µmol) en DMA (2 ml), N,N-Diisopropiletilamina (138 ml, 788 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 min con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (51 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 3,02-2,91 (m, 2H), 3,30-3,02 (m, 4H), 3,80-3,36 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 4,34-4,21 (m, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 2H), 8,10 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{21}BrN_4O$: 376,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 377,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 379,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.65: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 38).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (0,040 g, 146 µmol), 1-(2-bromoetil)-3-fluorobenceno (35,7 mg, 176 µmol) y carbonato potásico (60,7 mg, 439 µmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 120 °C durante 20 min con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (12,6 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}BrFN_4O$: 394,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 395,3 (M+H+^{79}Br, 100%), 397,3 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.66: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3-fluoro-fenil)-etanona (Compuesto 14).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (0,040 g, 146 µmol), 2-bromo-1-(3-fluorofenil)etanona (35,0 mg, 161 µmol) y carbonato potásico (60,7 mg, 439 µmol) en acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (16 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}BrFN_4O$: 408,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 409,4 (M+H+ ^{79}Br, 100%), 411,4 (M+H+ ^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.67: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-(2-(2-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 8).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (40,0 mg, 147 µmol), 1-(2-bromoetil)-2-fluorobenceno (31 ml, 220 µmol) y carbonato potásico (60,7 mg, 439 µmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 150 °C durante 20 min con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. El carbonato de potasio se eliminó por filtración. El filtrado se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (17 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}BrFN_4O$: 394,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 395,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 397,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.68: Preparación de 5-{2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etil}-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (Compuesto 5).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (40,0 mg, 146 µmol), 6-cloro-5-(2-cloroetil)indolin-2-ona (40.4 mg, 176 µmol), yoduro de potasio (24,3 mg, 146 µmol) y carbonato potásico (40,5 mg, 293 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 160 °C durante 20 min con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto del título (25 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{19}H_{21}BrClN_5O_2$: 465,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 466,5 (M+H+^{79}Br, 77%), 468,5 (M+H+^{81}Br, 100%).

Ejemplo 1.69: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il}-{4-[2-(4-clorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 2).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (40,0 mg, 0,146 mmol), 1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno (26 µl, 0,18 mmol) y carbonato potásico (61 mg, 0,44 µmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó a 150 °C durante 20 min con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (7,9 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}BrClN_4O$: 410,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 411,1 (M+H+^{79}Br, 77%), 413,1 (M+H+^{81}Br, 100%).

Ejemplo 1.70: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona (Compuesto 70).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (40,0 mg, 0,146 mmol), 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (37,6 mg, 0,161 mmol) y carbonato potásico (60,7 mg, 0,439 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (41,8 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{18}BrClN_4O_2$: 424,0; Encontrado: LCMS m/z (%) = 425,4 (M+H+ ^{79}Br, 77%), 427,4 (M+H+^{81}Br, 100%).

Ejemplo 1.71: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-naftalen-2-il-etanona (Compuesto 64).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (40,0 mg, 146 µmol), 2-bromo-1-(naftalen-2-il)etanona (40,1 mg, 161 µmol) y carbonato potásico (60,7 mg, 439 µmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (33,7 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}BrN_4O_2$: 440,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 441,4 (M+H+^{79}Br, 77%), 443,4 (M+H+^{81}Br, 100%).

Ejemplo 1.72: Preparación de 5-{2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-acetil}-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (Compuesto 49).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)(piperazin-1-il)metanona (40,0 mg, 146 µmol), 6-cloro-5-(2-cloroacetil)indolin-2-ona (42,9 mg, 176 µmol), yoduro de potasio (24,3 mg, 146 µmol) y carbonato potásico (40,5 mg, 293 µmol) en acetonitrilo (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (10,6 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{19}H_{19}BrClN_5O_2$: 479,0; Encontrado: LCMS m/z (%) = 480,3 ($M+H^{+\,79}Br$, 77%), 482,3 ($M+H^{+81}Br$, 100%).

Ejemplo 1.73: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 74).

A una mezcla de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (50.0 mg, 225 µmol), ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (34,0 mg, 270 µmol) y hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (103 mg, 270 µmol) en DMA (2 ml), N,N-diisopropiletilamina (118 ml, 675 µmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 min con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (53,3 mg) como un sólido de color crema. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}FN_4O_2$: 330,2; Encontrado: LCMS m/z = 331,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 1.74: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-5-fenil-2*H*-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 3).

A una mezcla de diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (59,0 mg, 0,200 mmol) y cloruro de 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carbonilo (46,3 mg, 0,210 mmol) en DCM (2 ml). N,N-diisopropiletilamina (105 µl, 0,600 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (76,8 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$: 406,2; Encontrado: LCMS m/z = 407,4 ($M+H^+$).

Ejemplo 1.75: Preparación de 1-(4-fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 72).

Una mezcla de dicloruro de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (59,0 mg, 0,200 mmol) y cloruro de 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonilo (46,3 mg, 0,210 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (105 µl, 0,600 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (77,3 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{23}H_{23}FN_4O_2$: 406,2; Encontrado: LCMS m/z = 407,5 ($M+H^+$).

Ejemplo 1.76: Preparación de 1-(4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona (Compuesto 66).

Una mezcla de dicloruro de 1-(4-fluorofenil)-2-(piperazin-1-il)etanona (59,0 mg, 0,20 mmol), cloruro de 5-(furan-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carbonilo (44,2 mg, 0,210 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (105 µl, 0,600 mmol) en DCM (1.5 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes se concentraron, y se liofilizaron para dar el compuesto del título (65,7 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{21}H_{21}FN_4O_3$: 396,2; Encontrado: LCMS m/z = 397,3 ($M+H^+$).

Ejemplo 1.77: Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 21).

Una mezcla de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (40 mg, 0,25 mmol), clorhidrato de 1-[2-(4-fluoro-phe-nil)-etil]-piperazina (61 mg, 0,25 mmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (114 mg, 0,3 mmol) y trietilamina (0,2 ml) en DMF (1,5 ml) se calentó en un horno microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC para dar la sal de TFA del compuesto del título (78 mg) como un sólido de color amarillo. RMN ^1H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,09-3,15 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 4H), 3,51-3,73 (m, 4H), 3,86-3,94 (m, 5H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,71 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{20}ClFN_4O$: 350,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 351,1 ($M+H^{+35}Cl$, 100%), 353,1 ($M+H^{+37}Cl$, 32%).

Ejemplo 1.78: Preparación de (4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 16).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.77, usando ácido 4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carboxílico (44 mg, 0,25 mmol) para dar la sal de TFA (47 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,48 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 2,80-3,00 (m, 4H), 3,09-3,13 (m, 4H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 2H), 4,20 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,76 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}ClFN_4O$: 364,2; Encontrado: LCMS m/z (%) = 365,1 (M+H^{+35}Cl, 100%), 367,1 (M+H^{+37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.79: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-metoxifenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 22).

Etapa A: Preparación del Compuesto intermedio terc-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico.

Una mezcla de ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (500 mg, 2,44 mmol), 1-*H*-Boc piperazina (454 mg, 2,44 mmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (1,11 g, 2,92 mmol) y trietilamina (1,0 ml) en THF (1,5 ml) se calentó en un horno microondas a 100 °C durante 5 min. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC para dar la sal de TFA del compuesto del título (820 mg) como un sólido de color crema. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 1,49 (s, 9H), 3,43-3,46 (m, 2H), 3,50-3,53 (m, 4H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 7,69 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{14}H_{21}BrN_4O_3$: 372,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 373,1 (M+H^{+79}Br, 100%), 375,1 (M+H^{+81}Br, 97%).

Etapa B: Preparación del Compuesto intermedio (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il-metanona.

terc-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (800 mg, 2,14 mmol) de la Etapa A y HCl en dioxano (4 N, 5,36 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar la sal de clorhidrato del compuesto del título (585 mg) como un sólido amarillo claro. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,20-3,26 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,98-4,05 (m, 4H), 7,71 (s, 1H), 9,40-9,50 (bs, 2H). Masa exacta calculada para $C_9H_{13}BrN_4O$: 272,0; Encontrado: LCMS m/z (%) = 273,0 (M+H+^{79}Br, 100%), 275,0 (M+H+^{81}Br, 97%).

Etapa C: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-metoxifenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 22).

Una mezcla de clorhidrato de (4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-il-metanona (46.4 mg, 0,15 mmol), 1-(2-bromo-etil)-4-metoxibenceno (35,5 mg, 0,165 mmol), se añadieron carbonato de potasio (41,4 mg, 0,3 mmol) y yoduro de sodio (11 mg, 0,075 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó en un horno microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC para dar la sal de TFA del compuesto del título (78 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,05-3,07 (m, 4H), 3,30-3,35 (m, 4H), 3,55-3,66 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,72 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{23}BrN_4O_2$: 406,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 407,4 (M+H+^{79}Br, 100%), 409,4 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.80: Preparación de 2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2,4-difluorofenil)-etanona (Compuesto 81).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.79, usando 2-bromo-1-(2,4-difluoro-fenil)-etanona (38,7 mg, 0,165 mmol) para dar la sal de TFA (38 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,41-3,52 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 4,02-4,15 (m, 4H), 4,68 (d, 2H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,08-8,14 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{17}BrF_2N_4O_2$: 426,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 427,2 (M+H+^{79}Br, 100%), 429,2 (M+H+^{81}Br, 97%).

Ejemplo 1.81: Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluorofenil)-propil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 69).

A (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (45 mg, 0,128 mmol) en THF se añadió n-BuLi (1,6 M, 0,4 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. A continuación, se añadió yoduro de metilo (182 mg, 1,28 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó con H_2O y la mezcla se concentró a presión reducida. El producto bruto se preparó mediante HPLC para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{18}H_{22}ClFN_4O$: 364,2; Encontrado: LCMS m/z (%) = 365,5 (M+H+^{35}Cl, 100%), 367,5 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.82: Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-metil-propil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 63).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.81 para dar la sal de TFA como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{19}H_{24}ClFN_4O$: 378,2; Encontrado: LCMS m/z (%) = 379,4 (M+H+^{35}Cl, 100%), 381,4 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 1.83: Preparación de {4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-metanona (Compuesto 83).

El compuesto del título se preparó de forma similar a la descrita en el Ejemplo 1.77, usando ácido 1-metil-5-trifluor-ometil-1H-pirazol-3-carboxílico (58 mg, 0,3 mmol) para dar la sal de TFA (100 mg) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (Acetonitrilo-d_3, 400 MHz) δ 3,06-3,15 (m, 4H), 3,31-3,38 (m, 4H), 3,44-3,70 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,73 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 7,11-7,20 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 2H). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{20}F_4N_4O$: 384,2; Encontrado: LCMS m/z = 385,2 (M+H$^+$).

Ejemplo 1.84: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 84).

Etapa A: Preparación de 4-(2-(2,4-Difluorofenil)acetil)piperazina-1-arboxilato de terc-butilo.

Ácido 2-(2,4-difluorofenil)acético (5,00 g 29,1 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (4,46 g, 29,1 mmol), y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (5,57 g, 29,1 mmol) y trietilamina (13,2 ml, 29.1 mmol) se agitaron en DCM (30 ml) durante 15 min. Se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,71 g, 14,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaOH 1 N (5 ml), seguido por ácido cítrico 1 M (5 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante RP-HPLC. Las mejores fracciones se liofilizaron para dar un material que se neutralizó con $NaHCO_3$ (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtra, y se concentraron para dar el compuesto del título (1,68 g) como un sólido de color amarillo. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,42 (s, 9H), 3,25-3,39 (m, 4H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,49-3,56 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 7,02 (dt, J = 2,7, 8,5 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 2,6, 9,7 Hz, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{22}F_2N_2O_3$: 340,2; Encontrado: LCMS m/z = 341,3 (M+H+).

Etapa B: Preparación de 4-(2,4-Difluorophenetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

4-(2-(2,4-difluorofenil)acetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,12 g, 3,30 mmol) se disolvió en THF (8,5 ml) y se añadió complejo borano-tetrahidrofurano (1,0 M, 15,8 ml, 15,8 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo a 66 °C. La reacción se inactivó lentamente con metanol (0,4 ml) gota a gota. Después, se añadió HCl 0,5 M (10,0 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtra, se filtraron y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante RP-HPLC. Las mejores fracciones se añadieron a $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na_2SO_4, se filtra, y se concentraron para dar el compuesto del título (1,08 g) como un sólido de color blanco. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1,41 (s 9H), 2,80-2,96 (m, 6H), 3,10-3,03 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 4H), 7,06 (dt, J = 2,6, 8,5 Hz, 1H), 7,22 (dt, J = 2,6, 9,6 Hz, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{24}F_2N_2O_2$: 326,2; Encontrado: LCMS m/z = 327,1 (M+H+).

Etapa C: Preparación de 1-(2,4-Difluorophenetil)piperazina.

4-(2,4-fluorofenetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,853 g, 2,61 mmol) se disolvió en HCl 4 M en dioxano (10,0 ml) y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró para dar la sal de diclorhidrato del compuesto del título (0,718 g, rendimiento del 92%) en forma de un sólido de color claro. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,95-3,75 (m, 12H), 6,03-6,80 (bs, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,24 (dt, J = 2,6, 9,6 Hz, 1H), 7,39-7,50 (m, 1H). Masa exacta calculada para $C_{12}H_{16}F_2N_2$: 226,1; Encontrado: LCMS m/z = 227,2 (M+H+).

Etapa D: Preparación de (4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 84).

En un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente, ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,0194 g, 0,0583 mmol), 1-(2,4-difluorofenetil)piperazina (0,0145 g, 0,0641 mmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (0,0244 g, 0,0641 mmol), y trietilamina (0,0162 ml, 0,117 mmol) se combinaron en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 10 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó mediante RP-HPLC. Las mejores fracciones se liofilizaron para dar el compuesto del título (0,015 g) como un sólido de color amarillo.. RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 2,90-3,80 (m, 10H), 3,87 (s, 3H), 4,18-4,40 (bs, 1H), 4,45-4,69 (bs, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 8,09 (s, 1H). Masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}BrF_2N_4O$: 412,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 413,1 (M+H+^{79}Br, 100%), 415,1 (M+H+^{81}Br, 98%).

Ejemplo 1.85: Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2,4-difluorofenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona (Compuesto 85).

A una mezcla de ácido 4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (6,81 mg, 42,4 µmol), hexafluorofosfato de 0-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (16,1 mg, 42,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (18,5 µl, 106 µmol) en DMA (0,5 ml) se añadió una disolución de 1-(2,4-difluorofenetil)piperazina (80,0 mg, 35,4 µmol) en DMA (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 min con irradiación de microondas en un tubo de paredes gruesas sellado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó mediante RP-HPLC. Las mejores fracciones se liofilizaron para dar el compuesto del título (5,60 mg) como un sólido de color blanco. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{19}ClF_2N_4O$: 368,1; Encontrado: LCMS m/z (%) = 369,3 (M+H+^{35}Cl, 100%), 371,3 (M+H+^{37}Cl, 32%).

Ejemplo 2: Expresión del receptor.

A. pCMV

Aunque están disponibles para los expertos en la materia una variedad de vectores de expresión, se prefiere que el vector utilizado sea pCMV. Este vector se depositó en la American Type Culture Collection (ATCC) el 13 de octubre de 1998 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA) bajo las condiciones del Tratado de Budapest para el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos a Fines del Procedimiento de Patente. La ATCC ensayó el ADN y determinó que era viable. La ATCC ha asignado el siguiente número de depósito a pCMV: ATCC nº 203351.

B. Procedimiento de transfección

Para el ensayo de acumulación de IP (Ejemplo 6), se transfectaron células HEK293 mientras que para el ensayo de unión con DOI (Ejemplo 3) se transfectaron células COS7. Se pueden usar varios protocolos bien conocidos en la materia para transfectar células. El siguiente protocolo es representativo de los procedimientos de transfección utilizados en el presente documento para las células COS7 o HEK293.

En el día uno, se sembraron en placas de 24 pocillos células COS-7 o células HEK293, normalmente 1 x 10^5 células/pocillo o 2 x 10^5 células/pocillo respectivamente. En el día dos, se transfectaron las células mezclando en primer lugar 0,25 mg de ADNc en 50 ml de DME exento de suero/pocillo y a continuación 2 ml de lipofectamina en 50 ml de DMEM exento de suero/pocillo. Las disoluciones (medios de transfección) se mezclaron suavemente y se incubaron durante 15-30 minutos a temperatura ambiente. Se lavaron las células con 0,5 ml de PBS y a continuación 400 ml de medio exento de suero se mezclaron con el medio de transfección y se añadieron a las células. A continuación se incubaron las células durante 3-4 horas a 37 °C/ CO_2 al 5% A continuación se retiró el medio de transfección y se sustituyó con 1 ml/pocillo de medio de crecimiento regular.

Para las células HEK293, en el día uno, se sembraron en placas 13 x 10^6 células por placa de 150 mm. En el día dos, se añadieron 2 ml de suero OptimemI (Invitrogen Corporation) por placa seguido por la adición de 60 ml de lipofectamina y 16 mg de ADNc. Señalar que la lipofectamina debe añadirse al OptimemI y mezclarse bien antes de la adición de ADNc. A la vez que se forman complejos entre la lipofectamina y el ADNc, se aspiró medio cuidadosamente y las células se enjuagaron suavemente con 5 ml de medio OptimemI seguido por una aspiración cuidadosa. A continuación se añadieron 12 ml de OptimemI a cada placa y se añadieron 2 ml de disolución de transfección seguido por una incubación a 37ºC durante 5 horas en una incubadora con CO_2 al 5%. A continuación se aspiraron las placas cuidadosamente y se añadieron 25 ml de Medio Completo a cada placa y se incubaron a continuación las células hasta que se usaron.

Ejemplo 3: Ensayos de unión

Se ensayaron los compuestos de la invención para su capacidad de unirse a una preparación de membrana de un clon del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} usando un ensayo de unión a radioligando. Brevemente, se transfectaron transitoriamente células COS con un vector de expresión pCMV que contenía un receptor de 5-HT_{2A} humano (para la secuencia del receptor véase la Patente de los Estados Unidos Nº. 6.541.209, SEC ID Nº:24,

A. Preparación de preparaciones de membrana bruta para los ensayos de unión a radioligando.

Se cultivaron células COS7 transfectadas con receptores de la serotonina humana recombinante 5-HT_{2A} durante 48 h después de la transfección, se recogieron, se lavaron con solución salina tamponada con fosfato fría en hielo, pH 7,4 (PBS), y a continuación se centrifugaron a 48.000 g durante 20 min a 4 °C. A continuación se volvió a suspender el aglomerado celular en un tampón de lavado que contenía HEPES 20 mM HEPES pH 7,4 y EDTA 0,1 mM, se homogeneizaron en hielo usando un politrón Brinkman, y se volvieron a centrifugar a 48.000 g durante 20 min a 4 °C. A continuación se volvió a suspender el aglomerado resultante en HEPES 20 mM pH 7,4, se homogeneizaron en hielo, y se centrifugaron (48.000 g durante 20 min a 4 °C). Los aglomerados de membranas brutas se almacenaron a -80 °C hasta que se usaron para los ensayos de unión al radioligando.

B. Ensayo de unión al radioligando [^{125}I]DOI.

Se llevaron a cabo los ensayos de unión al radioligando del receptor de la serotonina humana 5-HT_{2A} usando el agonista de 5-HT_2 [^{125}I]DOI como radioligando. Para definir la unión no específica se usaron 10 µM de DOI en todos los ensayos. Para los estudios de unión competitiva, se usaron 0,5 nM de [^{125}I]DOI y se ensayaron los compuestos en un intervalo de 0,01 nM a 10 µM. Se llevaron a cabo los ensayos en un volumen total de 200 µl en placas de 96 pocillos con filtro GF/C de Perkin Elmer GF/C en tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 0,5 mM, MgCl2 5 mM, y10 µM de pargilina). Se llevaron a cabo las incubaciones del ensayo durante 60 min a temperatura ambiente y se terminaron mediante filtración rápida a presión de vacío de la mezcla de reacción en filtros de fibra de vidrio GF/C de Whatman prehumedecidos en PEI al 0,5% PEI usando un cosechador celular Brandell. A continuación se lavaron los filtros varias veces con tampón de lavado frío en hielo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, A continuación se secaron las placas a temperatura ambiente y se contaron en un contador por centelleo MicroBeta de Wallac. En la TABLA B se muestran determinados compuestos de la presente invención y sus correspondientes valores de actividad.

TABLA B

Compuesto Nº	CI_{50} de ensayo de unión a DOI (nM)
24	36
42	11
52	4,6
66	4,8

determinados compuestos diferentes de la invención tenían valores de actividad que oscilaban entre aproximadamente 10 mM a aproximadamente 1 nM en este ensayo.

Ejemplo 4: Unión al receptor de 5-HT_{2A}.

Animales:

Se sacrificaron animales (ratas Sprague-Dawley) y se diseccionaron rápidamente los cerebros y se congelaron en isopentano mantenido a -42 °C. Se prepararon secciones horizontales en un criostato y se mantuvieron a -20 °C.

Protocolo de desplazamiento de LSD:

Dietilamida de ácido lisérgico (LSD) es un potente receptor de la serotonina 5-HT_{2A} y del ligando del receptor de la dopamina D_2. Una indicación de la selectividad de los compuestos para cualquiera o ambos de estos receptores implica el desplazamiento del LSD unido radiomarcado procedente de secciones de cerebro pretratadas. Para estos estudios, se puede utilizar ^{125}I-LSD radiomarcado (NEN Life Sciences, Boston, MA; número de catálogo NEX-199); espiperona (RBI, Natick, MA; Número de catálogo s-128) un receptor de 5-HT_{2A} y se puede utilizar también un antagonista del receptor de la dopamina D_2, El tampón consiste en TRIS-HCl 50 nanomolar, pH 7,4.

se incubaron secciones de cerebro en (a) Tampón más ^{125}I-LSD 1 nanomolar; (b) Tampón más ^{125}I-LSD 1 nanomolar y espiperona 1 micromolar; o Tampón más ^{125}I-LSD1 nanomolar y un compuesto de interés 1 micromolar durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación se lavaron secciones 2 x 10 min a 4 °C en Tampón, seguido por 20 s H_2O destilada. A continuación se secaron los portas al aire.

Después del secado, las secciones se colocaron sobre una película de rayos x (Kodak Hyperfilm) y se expusieron durante 4 días.

Ejemplo 5: Ensayos de agregación plaquetaria *In vitro*.

Se ensayaron los compuestos de la invención para determinar su capacidad de agregar plaquetas humanas. Se llevaron a cabo los ensayos de agregación usando un agregrómetro Chrono-Log Optical modelo 410. Se recogió sangre humana (~100 ml) procedente de donantes humanos en Vacutainers de vidrio que contenían citrato de sodio al 3,8% (tapones azul claro) a temperatura ambiente. Se aisló plasma rico en plaquetas (PRP) mediante centrifugación a 100 g durante 15 min a temperatura ambiente. Tras la eliminación de la capa acuosa de PRP, se preparó plasma pobre en plaquetas (PPP) mediante centrifugación a alta velocidad a 2400 g durante 20 min. Se contaron las plaquetas y se ajustó su concentración a 250.000 células/ml mediante dilución con PPP. Se llevaron a cabo ensayos de agregación de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Brevemente, se agitó una suspensión de 450 µl de PRP en una cubeta de vidrio (1200 rpm) y, se estableció después el valor inicial, se añadieron ADP 1 µM seguido tanto por solución salina como por 5-HT 1 µM y el compuesto de interés (a las concentraciones deseadas) y se registró la respuesta de agregación. La concentración de ADP usada produce aproximadamente 10-20% de agregación máxima. La concentración de 5-HT correspondió a la concentración que produjo la potenciación máxima. Se calculó el porcentaje de inhibición de la agregación a partir de la disminución máxima en la densidad óptica de los controles y de las muestras que contenían inhibidores. Solo se evaluó el efecto sinérgico. Determinados compuestos de la invención tenían valores de actividad que oscilaban desde aproximadamente 80 µM a aproximadamente 10 nM en este ensayo.

Otros compuestos de la invención tenían valores de actividad que oscilaban desde aproximadamente 8 µM a aproximadamente 10 nM en este ensayo.

Ejemplo 6: Ensayos de acumulación de fosfato de inositol (IP).

A. Receptor de 5-HT_{2A}

Se pueden ensayar los compuestos de la invención para determinar su capacidad de activar un clon del receptor de 5-HT_{2A} usando un ensayo de acumulación de IP. Brevemente, Se transfectaron transitoriamente células HEK293 con un vector de expresión que contenía un receptor de 5-HT_{2A} humana (para la secuencia del receptor véase la Patente de los Estados Unidos Nº 6.541.209, SEC ID Nº:24, Se puede llevar a cabo un ensayo de acumulación de IP tal como se describe a continuación.

B: Receptor de 5-HT_{2A} constitutivamente activo

Se pueden ensayar los compuestos de la invención para determinar su capacidad de inhibir un clon del receptor de 5-HT_{2A} constitutivamente activo usando un ensayo de acumulación de IP. Brevemente, Se transfectaron transitoriamente células 293 con un vector de expresión pCMV que contenía un receptor de 5-HT_{2A} humana constitutivamente activo (para la secuencia del receptor véase la Patente de los Estados Unidos Nº 6.541.209, SEC ID Nº:30, El receptor de la 5-HT_{2A} humana constitutivamente activo contenía el receptor de la 5-HT_{2A} humana descrito en la parte A excepto que el bucle intracelular 3 (IC3) y la cola citoplásmica se sustituyen por el correspondiente ADNc de INI 5-HT_{2C} humana. Se puede llevar a cabo un ensayo de acumulación de IP tal como se describe a continuación.

C. Protocolo del ensayo de acumulación de IP

El día después de las transfecciones se retiró el medio y se lavaron las células con 5 ml de PBS seguido por una aspiración cuidadosa. A continuación se tripsinizaron las células con 2 ml de tripsina al 0, 05% durante 20-30 s seguido por la adición de 10 ml de medio calentado, triturado suavemente para disociar las células, y se añadieron suavemente 13 ml más de medio caliente. A continuación se contaron las células y se añadieron 55.000 células a placas de 96 pocillos tratadas con poli-D-lisina estériles. Se dejaron unir las células durante seis horas de incubación a 37 °C en una incubadora con CO_2 5% . A continuación se aspiró el medio cuidadosamente y se añadieron 100 µ de medio caliente exento de inositol más 0, 5 µCi de ^{3}H-inositol a cada pocillo y se incubaron las placas durante 18-20 horas a 37 °C en una incubadora con CO_2 al 5%.

Al día siguiente, se aspiró cuidadosamente el medio y a continuación se añadieron 0.1 m de medio de ensayo que contenían medio exento de inositol/exento de suero, 10 µM de pargilina, 10 mM de cloruro de litio, y el compuesto de ensayo a las concentraciones indicadas. A continuación se incubaron las placas durante tres horas a 37 °C y a continuación se aspiraron los pocillos cuidadosamente. A continuación se añadieron 200 µl de ácido fórmico 0,1 M frío en hielo a cada pocillo. A continuación se congelaron las placas en este punto a -80 °C hasta que se procesaron adicionalmente. A continuación las placas congeladas se descongelaron en el curso de 1 h, y los contenidos de los pocillos (aproximadamente 220 µl) se colocaron en 400 µl de resina de intercambio iónico lavada (AG 1-X8) contenida en una placa de Filtración Multi Screen y se incubaron durante 10 min seguido por filtración en condiciones de presión reducida. A continuación se lavó la resina con 9 x 200 µl de agua y a continuación los fosfatos de inositol valorados (IP, IP2, e IP3) se eluyeron en una placa de recogida mediante la adición de 200 µl de formiato de amonio 1 M y 10 min más de incubación. A continuación se transfirió el eluyente a viales de centelleo de 20 ml, se añadieron 8 ml de SuperMix o cóctel de centelleo Hi-Safe, y se contaron los viales durante 0,5-1 min en un contador de centelleo Wallac 1414.

Ejemplo 7: Eficacia de los compuestos de la invención en la atenuación de la hipolocomoción inducida por DOI en ratas.

En este ejemplo, se ensayaron los compuestos de la invención para determinar la actividad del agonista inverso determinando si estos compuestos podrían atenuar la hipolocomoción inducida por DOI en ratas en un ambiente nuevo. DOI es un potente agonista del receptor de 5-$HT_{2A/2C}$ que cruza la barrera hematoencefálica. El protocolo normalizado usado se describe brevemente a continuación.

Animales:

Se utilizaron para todos los ensayos ratas macho Sprague-Dawley que pesaban entre 200-350 g. Las ratas se alojaron de tres a cuatro por jaula.

Compuestos

Se obtuvieron (R)-DOI HCl ($C_{11}H_{16}INO_2HCl$) de Sigma-Aldrich, y se disolvieron en solución salina al 0,9%. Los compuestos de la invención se sintetizaron en Arena Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA, y se disolvieron en PEG400 al 100% se inyectó DOI s.c. en un volumen de1 ml/kg, mientras que los compuestos de la invención se administraron por vía oral en un volumen de 1 m/kg. Procedimiento

Se usó el "Motor Monitor" (Hamilton-Kinder, Poway, CA) para todas las medidas de la actividad. Este aparato registro lecturas utilizando fotohaces infrarrojos.

Se llevó a cabo el ensayo de actividad locomotora durante el ciclo de luz entre las 9:00 a.m. y las 4:00 p.m. Se dejó a los animales 30 min de aclimatación en la habitación del ensayo antes de que comenzara el ensayo.

En la determinación de los compuestos de la invención sobre la hipoactividad inducida por DOI, se inyectó en primer lugar a los animales vehículo o el compuesto de la invención (1-10 mg/kg) en sus jaulas. Veinticinco minutos después, se inyectó solución salina o DOI (1 mg/kg de sal). Diez minutos después de la administración de DOI, los animales se colocaron en el aparato de actividad y se midieron las lecturas de actividad durante 10 min.

Estadística y resultados:

Se analizaron los resultados mediante la prueba de la t (Lecturas totales en 10 minutos). $P<0,05$ se consideró significativa. Tal como se muestra en la **Figura 5**, el compuesto **35** atenuó la hipolocomoción inducida por DOI en ratas. Además, tal como se muestra en la **Figura 6**, el compuesto **7** también atenuó la hipolocomoción inducida por DOI en ratas.

Ejemplo 8: Estudios de ocupación del receptor de la serotonina 5-HT_{2A} en monos.

En este ejemplo, se puede medir la ocupación del receptor 5-HT_{2A} por un compuesto de la invención. El estudio se puede llevar a cabo en monos rhesus usando PET y ^{18}F-altanserina.

Radioligando:

El radioligando de PET utilizado en los estudios de ocupación es ^{18}F-altanserina. La radiosíntesis de ^{18}F-altanserina se consigue con una elevada actividad específica, y es adecuado para radiomarcar los receptores 5-HT_{2A} in vivo (véase Staley y col., Nucl. Med. Biol., 28:271-279 (2001) y las referencias citadas en dicho documento). Los problemas de control de calidad (pureza química y radioquímica, actividad específica, estabilidad, etc.) y la unión adecuada del radioligando se comprobaron en cortes de cerebro de rata antes de su uso en los experimentos con PET.

Dosis y formulaciones de fármaco:

Brevemente, la sustancia radiofarmacológica se disolvió en suero salino estéril al 0,9%, pH aprox. 6-7. Los compuestos de la invención se disolvieron en PEG 400 60%-suero salino estéril 40% el mimo día del experimento con PET.

Los estudios de ocupación del 5-HT_{2A} en seres humanos se han notificado para M100,907 (Grunder y col., Neuropsychopharmacology, 17:175-185 (1997), y Talvik-Lofti y col., Psychopharmacology, 148:400-403 (2000)). Se han notificado ocupaciones elevadas de los receptores 5-HT_{2A} para varias dosis orales (intervalo de dosis estudiadas de 6 a 20 mg). Por ejemplo, se notificó una ocupación >90% para una dosis de 20 mg (Talvik-Lofti y col., citado anteriormente), que se traduce en aprox. 0,28 mg/kg. Se puede anticipar, por tanto, que una dosis i.v. de 0,1 a 0,2 mg/kg de M 100,907 probablemente proporcione una elevada ocupación del receptor. En estos estudios se puede utilizar una dosis de compuesto de 0,5 mg/kg.

Experimentos con PET:

El mono se anestesió con ketamina (10 mg/kg) y se mantuvo usando de 0,7 a 1,25% de isoflurano. Usualmente, el mono tiene dos vías i.v., una en cada brazo. Una vía i.v. se utiliza para administrar el radioligando, mientras que la otra se utiliza para extraer muestras de sangre para obtener datos farmacocinéticos tanto del radioligando como de los fármacos del estudio. En general, se tomaron muestras de sangre rápidas a medida que el radioligando se administra que después disminuyen hacia el final del barrido. Se tomó aproximadamente 1 ml de sangre por punto temporal, que se centrifuga, y una parte del plasma se somete a conteo para determinar la radioactividad de la sangre.

Se llevó a cabo un estudio de control inicial para medir las densidades iniciales del receptor. Los barridos de PET del mono estaban distanciados por un mínimo de dos semanas. El compuesto de la invención no marcado se administró por vía intravenosa, se disolvió en PEG 400 80% : suero salino estéril 40%.

Análisis de datos de PET:

Los datos de PET se analizaron tomando el cerebelo como la región de referencia y utilizando el método del volumen de distribución (DVR, distribution volume region). Este método se ha aplicado al análisis de los datos de PET obtenidos con ^{18}F-altanserina en estudios con primates no humanos y en seres humanos (Smith y col., Synapse, 30:380-392 (1998).

Ejemplo 9: Efecto de los compuestos de la invención y de zolpidem sobre la potencia delta en ratas.

En este ejemplo, el efecto de los compuestos de la invención sobre el sueño y la vigilia se pueden comparar con los del fármaco de referencia zolpidem. Los fármacos se administraron durante la mitad del periodo de luz (periodo de inactividad).

Brevemente, los compuestos de la invención se ensayaron para determinar sus efectos sobre los parámetros del sueño y se compararon con zolpidem (5,0 mg/kg, Sigma, St. Louis, MO) y vehículo control (Tween 80 al 80%, Sigma, St. Louis, MO). Se utilizó un diseño de medida repetida donde cada rata va a recibir siete dosis repetidas mediante sonda gástrica. Las dosis primera y séptima son vehículo y de la segunda a la sexta son los compuestos de ensayo, y zolpidem administrados en orden alterno. Todas las dosis se administraron mientras las ratas estaban conectadas al equipo de registro, se utilizó gas CO_2 60%/O_2 40% para realizar una sedación ligera durante el procedimiento de la sonda gástrica. Las ratas se recuperaron completamente a los 60 segundos después del procedimiento. Transcurrieron un mínimo de tres días entre las dosificaciones. Para ensayar el efecto de los compuestos sobre la consolidación del sueño, la dosificación se realiza a la mitad del periodo de inactividad habitual de la rata (6 h después del encendido de la luz). La dosificación se realiza de forma típica entre 13:15 y 13:45 en notación de 24 horas. Todas las disoluciones para dosificación se preparan recientes el día de la dosificación. Después de cada dosificación, los animales se registraron continuamente hasta que se apagaron las luces del siguiente día (~30 h).

Registros y procedimientos quirúrgicos en animales:

Los animales se alojaron en una cámara de registro controlada con un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 (las luces se encendían a la 7:00 AM) y tuvieron acceso libre al alimento y al agua. La temperatura ambiente (24 ± 2 °C), la humedad (50 ± 20% de humedad relativa) y las condiciones de iluminación se vigilaron de manera continua mediante un ordenador. Los fármacos se administraron mediante sonda oral como se ha descrito anteriormente., con un mínimo de tres días entre las dosificaciones. Los animales se inspeccionaron a diario según las directrices de la NIH.

Ocho ratas Wistar macho (300 ± 25 g; Charles River, Wilmington, MA) se prepararon con implantes de registro crónicos para registro continuo del electroencefalograma (EEG) y del electromiograma (EMG). Con anestesia de isoflurano (1-4%), se afeitó el pelo de la parte superior del cráneo y la piel se desinfectó con Betadine y alcohol. Se realizó una incisión en la línea dorsal media, se retrajo el músculo temporal, y el cráneo se cauterizó y se limpió completamente con una disolución de peróxido de hidrógeno al 2%. Se implantaron tornillos de acero inoxidable (nº 000) en el cráneo y sirvieron como electrodos epidurales. Los electrodos EGG se colocaron bilateralmente a +2,0 mm AP desde la bregma y a 2,0 mm ML y a -6,0 mm AP y 3,0 mm ML. Electrodos de alambre torcido de acero inoxidable multihebra se suturaron bilateralmente a los músculos del cuello para el registro del EMG. Los electrodos EMG y EEG se soldaron a un cabezal conector fijado al cráneo con pegamento acrílico dental. Las incisiones estaban próximas a la sutura (seda 4-0) y se administraron antibióticos de forma tópica. El dolor se alivió mediante un anestésico de larga duración (buprenorfina) administrada intramuscularmente una vez después de la cirugía. Después de la cirugía, cada animal se alojó en una jaula limpia y se observó hasta que se recuperó. Se dejó a los animales una semana como mínimo para recuperación postquirúrgica antes del estudio.

Para los registros del sueño, los animales se conectaron mediante un cable y un conmutador contrapesado a un sistema de recogida de datos Neurodata modelo 15 (Grass-Telefactor, West Warwick, RI). Se dejó que los animales tuvieran un periodo de aclimatación de al menos 48 horas antes de iniciar el experimento y se conectaron al equipo de registro de forma continua durante el periodo experimenta, salvo para sustituir los cables dañados. Las señales de EEG y EMG amplificadas se digitalizaron y guardaron en un ordenador con el programa informático SleepSign (Kissei Comtec, Irvine, CA).

Análisis de los datos:.

Los datos de EEG y EMG se puntuaron visualmente en tramos de 10 s para los periodos de vigilia (W), REM y NREM. Los datos puntuados se analizaron y se expresaron como tiempo pasado en cada estado en tramos de media hora. La longitud de la tanda de sueño y el número de tandas para cada estado se calcularon de forma horaria. Una "tanda" consiste en un mínimo de dos periodos consecutivos en un estado dado. También se analizó de forma horaria la potencia delta del EEG (0,5-3,5 Hz) dentro de los periodos NREM. Los espectros de EEG recogidos durante las fases NREM se obtuvieron fuera de línea con un algoritmo de transformada de Fourier sobre todos los periodos sin artefactos. La potencia delta se normalizó con respecto a la potencia delta media en los NREM entre 23:00 y 1:00, momento en que la potencia delta suele ser habitualmente más baja.

Los datos se analizaron usando medidas ANOVA repetidas. Los datos de la fase de luz y de la fase de oscuridad se analizaron por separado. Se analizaron para cada rata tanto el efecto del tratamiento como el momento del efecto del tratamiento. Como se realizaron dos comparaciones, se necesita un valor mínimo de $P<0,025$ para análisis post-hoc. Cuando el ANOVA determinó significancia estadística, se realizaron pruebas de la t para comparar todos los compuestos con el vehículo y los compuestos de ensayo con el zolpidem.

Ejemplo 10: Eficacia de los compuestos de la invención en la inhibición de la infección por el virus JC en células gliales humanas.

Se puede demostrar que un compuesto de la invención inhibe la infección por el virus JC en células gliales humanas mediante el uso del modelo in vitro de Elphick y col. [Science (2004) 306:1380-1383], que se describe brevemente aquí en sus aspectos esenciales.

Células y virus JC

La línea celular glial humana SVG (o un subclón deseable de la misma, tal como SVG-A) se utiliza para estos experimentos. SVG es una línea celular glial humana establecida por transformación de células gliales de feto humano con un mutante SV40 defectivo en el origen [Major y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82:1257-1261]. Las células SVG se cultivaron en medio mínimo esencial de Eagle (Mediatech Inc., Herndon, VA) suplementado con suero de feto de ternera al 10% inactivado térmicamente, y mantenido en una incubadora humidificada a 37 °C con % CO_2 al 5%.

La cepa Mad-1/SVEA del virus JC [Vacante y col., Virology (1989) 170:353-361] se utilizó en estos experimentos. Aunque el intervalo de hospedaje del virus JC está limitado de forma típica a su crecimiento en células gliales de feto humano, el intervalo de hospedaje de Mad-1/SVEA se extiende a los tipos de células de mono y de riñón humano. Mad-1/SVEA se propagó a células HEK. Los títulos del virus se midieron por hemoaglutinación de eritrocitos humanos de tipo O.

Ensayo de inhibición de la infección por el virus JC

Células SVG que crecieron en cubres se preincubaron a 37 °C durante 45 min con o sin el compuesto de la invención diluido en medio que contenía FCS al 2%. A modo de ejemplo y no de limitación, el compuesto de la invención se utiliza a una concentración de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 mM, a una concentración de entre aproximadamente 10 nM a aproximadamente 100 mM, a una concentración de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10mM, o a una concentración de aproximadamente 10 nm a aproximadamente 10 mM.

A continuación, el virus JC (Mad-1/SVEA) se añadió a una MOI de 1,0 y las células se incubaron durante 1 h a 37 °C en la presencia continuada del compuesto de la invención. A continuación, las células se lavaron 3x en PBS y se alimentaron con medio de crecimiento que contenía el compuesto de la invención. 72 h después de la infección, las células que dieron positivo para el antígeno V se puntuaron mediante inmunofluorescencia indirecta (véase más adelante). Los controles incluían la adición del compuesto de la invención a las 24 y 48 h después de la infección. El porcentaje de células infectadas en los cultivos sin tratar se ajustó al 100%.

Inmunofluorescencia indirecta

Para el análisis mediante inmunofluorescencia indirecta de la expresión del antígeno V, células SVG que habían crecido sobre cubreobjetos se fijaron con acetona enfriada en hielo. Para detectar la expresión del antígeno V, las células se incubaron a continuación durante 30 min a 37 °C con una dilución 1:10 de sobrenadante de hibridoma procedente de PAB597. El hibridoma PAB597 produce un anticuerpo monoclonal contra la proteína VP1 de la cápsida de SV40 que se ha demostrado que reacciona en cruzado con la VP1 del virus JC. A continuación, las células se lavaron y se incubaron con anticuerpo secundario de cabra dirigido contra ratón Alexa Fluor-488 durante 30 minutos más. Después de un lavado fina, las células se contratiñeron con azul de Evan al 0,05%, se montaron sobre portas de vidrio usando glicerol al 90% en PBS y se visualizaron en un microscopio de epifluorescencia Nikon E800. Se capturaron imágenes con una cámara digital Hamamatsu y se analizaron con el programa informático Improvision.

Ejemplo 11: Ensayos de agregación in vitro en plaquetas de perro.

Se combinaron aproximadamente 50 ml de sangre procedente de tres machos de perro beagle. El protocolo para análisis de los efectos de los compuestos sobre la agregación de plaquetas es idéntico al utilizado para las plaquetas humanas (véase el Ejemplo 5, más arriba) excepto que se utilizaron 5 µM de ADP y 2 µM de 5-HT para estimular la amplificación de la agregación plaquetaria.

Ejemplo 12: Agregación ex vivo de sangre completa de perro.

Una hora después de la dosificación por vía oral de un compuesto de ensayo, se extrajo sangre completa de machos de perro beagle en un Vacutainer de 5 ml con adición de heparina exógena (5 U/ml) al Vacutainer. Los estudios de agregación se evaluaron usando un agregómetro de sangre completa (Chronolog Corp.). Brevemente, a la sangre completa (400 µl) se añadió suero salino (600 µl) con agitación constante, y se activó con 5 µg de colágeno (Chronolog Corp.). La respuesta a la serotonina se obtuvo añadiendo 5-HT (Sigma) a una concentración final de 2,5 µM. Resultados*:* Los compuestos seleccionados se ensayaron para determinar la actividad de agregación antiplaquetaria tras un único bolo de dosificación oral. La dosis que consigue la inhibición máxima de la agregación plaquetaria amplificada por 5-HT se identificó y se utilizó como comparación.

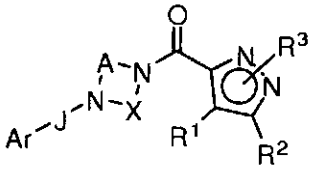
Ejemplo 13: Trombosis in vivo en ratas, Sangrado, Agregación, Ensayo de PK.

Formación de trombosis y tiempo de sangrado: Este modelo mide, de forma simultánea la formación de trombo, el tiempo de sangrado, la agregación plaquetaria y la exposición al fármaco en una única rata dosificada en vivo. Se administraron los compuestos de ensayo a ratas macho (que pesaban 250-350 g) mediante inyección oral a concentraciones variables dependiendo de la potencia del compuesto desde 1 mg/kg-100 mg/kg. A continuación se anestesiaron los animales usando Nembutal aproximadamente 30 min después de la administración. Una vez que el animal estuvo anestesiado completamente usando las técnicas quirúrgicas homologadas, se aisló la arteria femoral derecha del animal en 2 secciones diferentes de aproximadamente 4-6 mm de longitud, un área para la colocación de la sonda y una para la colocación del parche de cloruro férrico. A continuación se dejó estabilizar la arteria para permitir la recuperación de la cirugía. Durante la estabilización el animal se intubó a continuación y se colocó en un ventilador (Harvard Apparatus, Inc.) a 75 golpes/min con un volumen de 2,5 cm^3. Tras la intubación y después de la estabilización se colocó a continuación una sonda microarterial (Transonic Systems, Inc.) en la arteria femoral distal aislada. Una vez la sonda colocada en su lugar, el flujo se vigila usando un sistema de registro Powerlab (AD Instruments) para vigilar la velocidad del flujo pulsátil. Se colocó una pieza pequeña de papel de filtro humedecida en cloruro férrico al 30% en el área de la arteria corriente arriba de la sonda durante 10 min. Tras 5 min de colocación del parche de cloruro férrico se extirparon los últimos 3 mm de la cola de la rata. A continuación se colocó la cola en un vial de vidrio cargado con solución salina a 37 °C y se registró el tiempo que tardaba en detenerse el sangrado. Tras quitarse el parche de cloruro férrico, se registró el flujo hasta que se ocluyó la arteria y el tiempo hasta la oclusión.

Agregación de sangre completa y PK: Tras la medida del sangrado y el tiempo de oclusión, se obtuvieron 5 ml de sangre para el análisis de agregación ex vivo mediante punción cardiaca en heparina (5 U/ml). Se recogieron 500 µl más de sangre en un Vacutainer separado para el análisis de PK (concentración de fármaco en plasma). Se evaluaron los estudios de agregación ex vivo utilizando un Agregrometro de sangre completa (Chronolog Corp.). Brevemente, se añadió sangre completa (400 µl) a la solución salina (600 µl) con agitación constante y se activó con 2,55 µg de colágeno (Chronolog Corp.). La respuesta a la serotonina se obtuvo añadiendo 5-HT (Sigma) a una concentración final de 2,5 µM. Resultados: Se evaluaron los compuestos de ensayo o los compuestos de referencia con niveles aceptables de unión a los receptores de la serotonina 5-HT_{2A} de rata para los efectos de la formación del trombo, el sangrado y la actividad plaquetaria en un modelo único. Esto permite la demostración más precisa de separación de los efectos del compuesto de ensayo en la formación del trombo mediada por plaquetas debido a los efectos del sangrado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos de Fórmula (**Ia**) y las sales, solvatos, e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ia)

donde:

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, alquilarilo C_1-C_6, arilo, -cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, heteroarilo, y nitro; y donde alquilo arilo y heteroarilo C1-C6,se sustituyen opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, alquenilo (C_2-C_6), alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6 carboxamida alquil C_1-C_6 sulfonamida alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo alquiltio C_1-C_6, alquilureílo C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, alquinilo C_2-C_6, amino, carbo-C_1-C_6-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, -cicloalquilo C_3-C_7, dialquilamino C_2-C_6, dialquil C_2-C_6 carboxamida, dialquil C_2-C_6 sulfonamida, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6 sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 sulfonilo, haloalquiltio C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfonamida y tiol; o

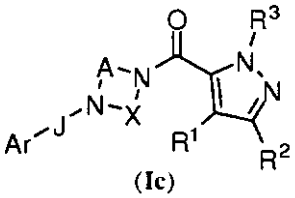
R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales se unen forman un grupo carbociclilo C_3-C_7 o un grupo heterociclilo C_3-C_7 sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, alquenilo (C_2-C_6), alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6 carboxamida alquil C_1-C_6 sulfonamida alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo alquiltio C_1-C_6, alquil C_1-C_6 ureílo alquil C_1-C_6 amino alquinilo C_2-C_6, amino, carbo-C_1-C6-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_3-C7, dialquil C_2-C6 amino, dialquil C_2-C6 carboxamida, dialquil C_2-C_6 sulfonamida, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6 sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 sulfonilo, haloalquiltio C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, nitro, oxo, sulfonamida y tiol;

R^3 se selecciona entre H, alquilo C_1-C6 y arilo; y donde arilo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, alquenilo (C_2-C_6), alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6 carboxamida alquil C_1-C_6 sulfonamida alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo alquiltio C_1-C_6, alquil C_1-C_6 ureílo, alquil C_1-C_6 amino alquinilo C_2-C_6, amino, carbo-C_1-C_6-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, -cicloalquilo C_3-C_7, dialquilamino C_2-C_6, dialquil C_2-C_6 carboxamida, dialquil C_2-C_6 sulfonamida, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6 sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 sulfonilo, haloalquiltio C_1-C_6, halógeno, hidroxilo, nitro, sulfonamida y tiol;

A y X son cada uno $-CH_2CH_2-$, sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_3, carboxi, ciano, haloalquilo C_1-C_3, halógeno, hidroxilo y oxo; J es $-CH_2CH_2$-o $-C(=NOMe)CH_2$-sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_4, alquilo C_1-C_3, carboxi, ciano, haloalquilo C_1-C_3, halógeno, hidroxilo y oxo; y Ar es arilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre acilo C_1-C_6, aciloxi C_1-C_6, alquenilo (C_2-C_6), alcoxi C_1-C_6, alquilo C_1-C_6, alquil C_1-C_6 carboxamida alquil C_1-C_6 sulfonamida alquil C_1-C_6 sulfinilo, alquil C_1-C_6 sulfonilo alquiltio C_1-C_6, alquil C_1-C_6 ureílo alquil C_1-C_6 amino alquinilo C_2-C_6, amino, carbo-C^C6-alcoxi, carboxamida, carboxi, ciano, cicloalquilo C_3-C7, dialquil C_2-C6 amino, dialquil C_2-C6 carboxamida, dialquil C_2-C_6 sulfonamida, haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, haloalquil C_1-C_6 sulfinilo, haloalquil C_1-C_6 sulfonilo, haloalquiltio C_1-C_6, halógeno, heterociclilo C_3-C_7, hidroxilo, nitro, sulfonamida y tiol; con la condición de que dicho compuesto sea diferente de:

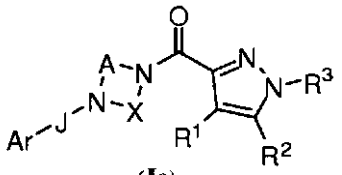
1-((4-(1 H-pirazol-3-carbonil)piperazin-1-il)-2-(4-fluoro-1H-indol-3-il)etano-1,2-diona.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado entre los compuestos que tienen la Fórmula (Ic) y las sales, solvatos, e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(Ic)

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado entre los compuestos que tienen la Fórmula (**Ie**) y las sales, solvatos, e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ie**)

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde cada R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6, alquilarilo C_1-C_6, arilo, -cicloalquilo C_3-C_7, haloalquilo C_1-C_6, halógeno, heteroarilo y nitro.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde cada R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, 2-metilfenilo, fenilo, ciclopropilo, trifluorometilo, flúor, cloro, bromo, yodo, furan-2-ilo y nitro.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^3 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 y arilo; y donde arilo está sustituido opcionalmente con alcoxi C_1-C_6.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R^3 se selecciona entre H, metilo, etilo, t-butilo, fenilo y 4-metoxifenilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde A y X son cada uno $-CH_2CH_2-$, sustituido cada uno opcionalmente con alquilo C_1-C_3.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde A y X son cada uno $-CH_2CH_2-$, sustituido cada uno opcionalmente con metilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde J es $-CH_2CH_2-$sustituido opcionalmente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C_1-C_3, hidroxilo, oxo y =NO-alquilo C_1-C_3.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde J es $-CH_2CH_2-$, $-C(=NOCH_3)CH_2-$, $-C=OCH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, o $-CHOHCH_2-$.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde Ar es arilo o heteroarilo sustituido cada uno opcionalmente con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi C_1-C_6, alquil C_1-C_6 sulfonilo haloalcoxi C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, halógeno y heterociclilo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde Ar es naftilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metanosulfonilfenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo y 6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado entre los siguientes compuestos y las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

2-[4-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il)}-metanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
2-[4-(4-Bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
5-{2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etil}-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona;
2-[((S)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-3-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[((S)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-3-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1,4,5,6-tetrahidro-ciclopentapirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
2-[((R)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3-fluoro-fenil)-etanona;
2-[((R)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;

(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(1-*terc*-Butil-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-{4-[1-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil]-piperazin-1-il}-etanona;
2-[4-(5-*terc*-Butil-2-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-14-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-metanosulfonil-fenil)-etanona;
(4-cloro-1-metil-1 H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona O-metil-oxima;
(4-Bromo-2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-4-o-tolil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona;
2-[4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3-fluoro-fenil)-etanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-metil-2-fenil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
(4-Bromo-2-metil-2H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(5-Ciclopropil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-trifluorometil-fenil)-etanona;
(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(5-etil-4-fluoro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-cloro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-metanona;
2-[4-(4-Fluoro-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-(4-phenetil-piperazin-1-il)-metanona;
(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-isopropil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(4-iodo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(3,4-difluoro-fenil)-etanona;
5-{2-[4-(4-Bromo-1-metil)-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-acetil}-6-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona
(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(4-Bromo-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-piperazin-1-il}-metanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(5-isopropil-2H-pirazol-3-il)-metanona;
2-[4-(4-cloro-5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-Bromo-1-metil-1 H-pirazol-3-il)-{(S)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil)-3-metil-piperazin-1-il}-metanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2-metil-piperazin-1-il}-metanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(3-cloro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(4-cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-metil-propil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-naftalen-2-il-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2-metoxi-fenil)-etanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-furan-2-il-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(5-metil-1H-pirazol-3-il)-metanona
2-[4-(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-propil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-cloro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2-fluoro-fenil)-etanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-5-fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)-{(R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{(R)-4-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3-metil-piperazin-1-il}-metanona;
1-((4-Fluoro-fenil)-2-[4-(5-nitro-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-etanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(4-fluoro-fenil)-2-hidroxi-etil]-piperazin-1-il}-metanona;
2-[((S)-4-(4-Bromo-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[4-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[((S)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(2,4-difluoro-fenil)-etanona;

2-[((S)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona;
{4-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-(1-metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-metanona;
(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona; y
(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)-{4-[2-(2,4-difluoro-fenil)-etil]-piperazin-1-il}-metanona.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado entre el siguiente compuesto y las sales,, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

2-[4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado entre el siguiente compuesto y las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

2-[((S)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-3-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado entre el siguiente compuesto y las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

2-[4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; seleccionado entre el siguiente compuesto y las sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

2-[((S)-4-(4-Bromo-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-3-metil-piperazin-1-il]-1-(4-fluoro-fenil)-etanona.

19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20. Un procedimiento para preparar una composición que comprende premezclar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y un portador farmacéuticamente aceptable.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A}.

23. un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en el tratamiento de un trastorno del sueño.

24. un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en el tratamiento de:

una disomnia; insomnio, o una parasomnia.

25. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en el aumento de la onda del sueño lenta.

26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en la mejora de la consolidación del sueño.

27. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en la mejora del mantenimiento del sueño.

28. Un compuesto para el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, en combinación un antihistamínico.

29. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, o esquizofrenia por NOS.

30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia junto con un antagonista del receptor de la dopamina D_2.

31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para el uso en:

el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias; el tratamiento del infarto de miocardio;
el tratamiento de un ataque isquémico transitorio; el tratamiento de la angina;

el tratamiento del ictus; el tratamiento de la fibrilación atrial;
el tratamiento de una dolencia asociada con la agregación plaquetaria;
reducir el riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo;
el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes;
el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva;
el tratamiento de la hipertensión; o
el tratamiento del dolor.

32. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por 5-HT_{2A}.

33. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del sueño.

34. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una disomnia; insomnio, o una parasomnia.

35. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para aumentar la onda del sueño lenta.

36. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para mejorar la consolidación del sueño.

37. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para mejorar el mantenimiento del sueño.

38. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, donde el medicamento es para el uso junto con un antihistamínico.

39. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, o esquizofrenia por NOS.

40. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia junto con un antagonista del receptor de la dopamina D_2.

41. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento:

para el tratamiento de la enfermedad de las arterias coronarias;
para el tratamiento del infarto de miocardio;
para el tratamiento de un ataque isquémico transitorio;
para el tratamiento de la angina;
para el tratamiento del ictus;
para el tratamiento de la fibrilación atrial;
para el tratamiento de una dolencia asociada con la agregación plaquetaria;
la reducción del riesgo de formación de coágulos de sangre en un individuo;
para el tratamiento de un trastorno relacionado con la diabetes;
para el tratamiento de la leucoencefalopatía multifocal progresiva;
para el tratamiento de la hipertensión; o
para el tratamiento del dolor.

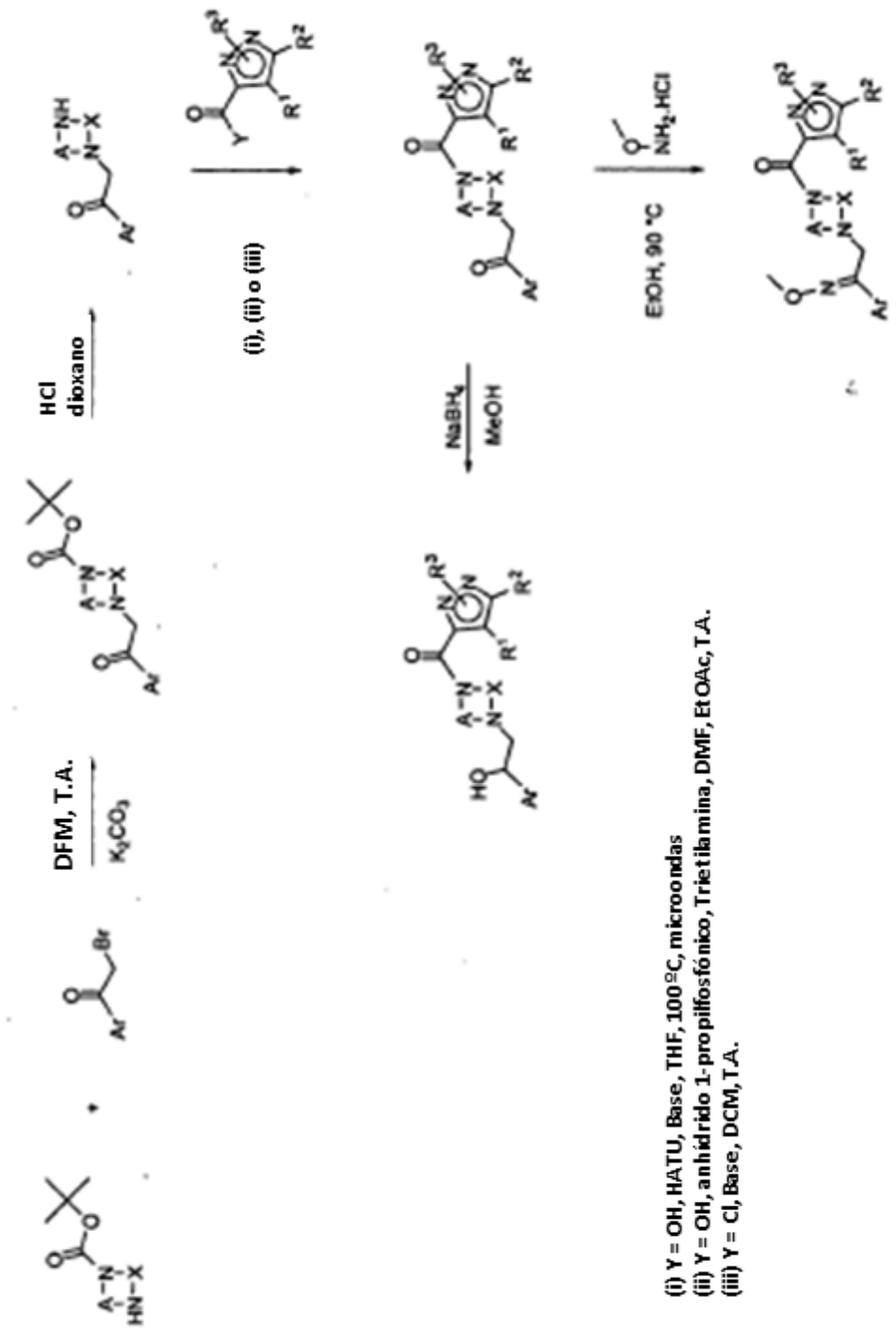

DFM, T.A.
K2CO3
HCl
dioxano
(i), (ii) o (iii)
NaBH4
MeOH
EtOH, 90 °C
(i) Y = OH, HATU, Base, THF, 100ºC, microondas
(ii) Y = OH, anhídrido 1-propilfosfónico, Trietilamina, DMF, EtOAc, T.A.
(iii) Y = Cl, Base, DCM, T.A.

Figura 1

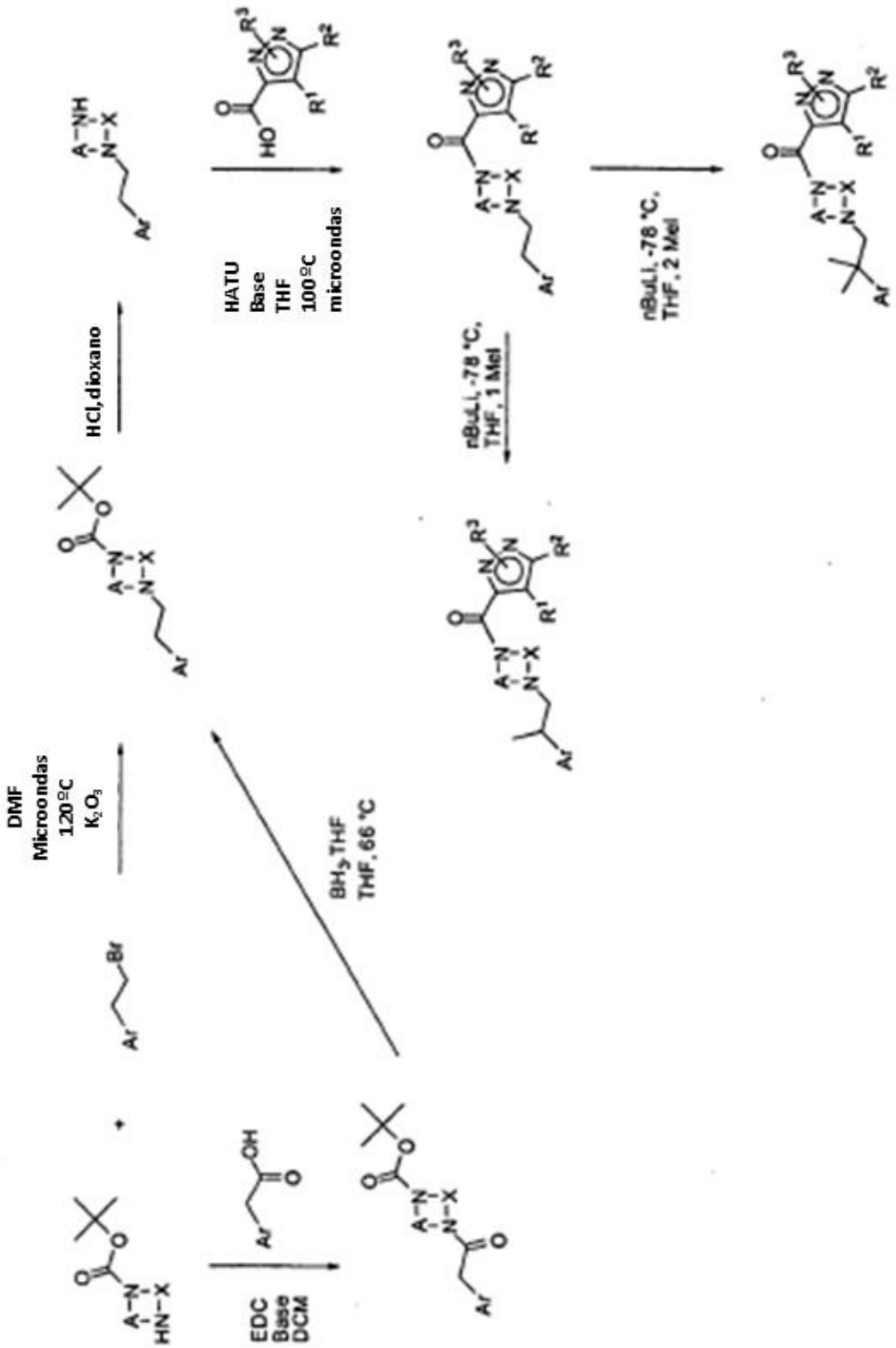

EDC
Base
DCM
DMF
Microondas
120ºC
K_2O_3
HCl, dioxano
HATU
Base
THF
100ºC
microondas
BH_3 THF
THF, 66 °C
nBuLi, -78 °C,
THF, 1 MeI
nBuLi, -78 °C,
THF, 2 MeI

Figura 2

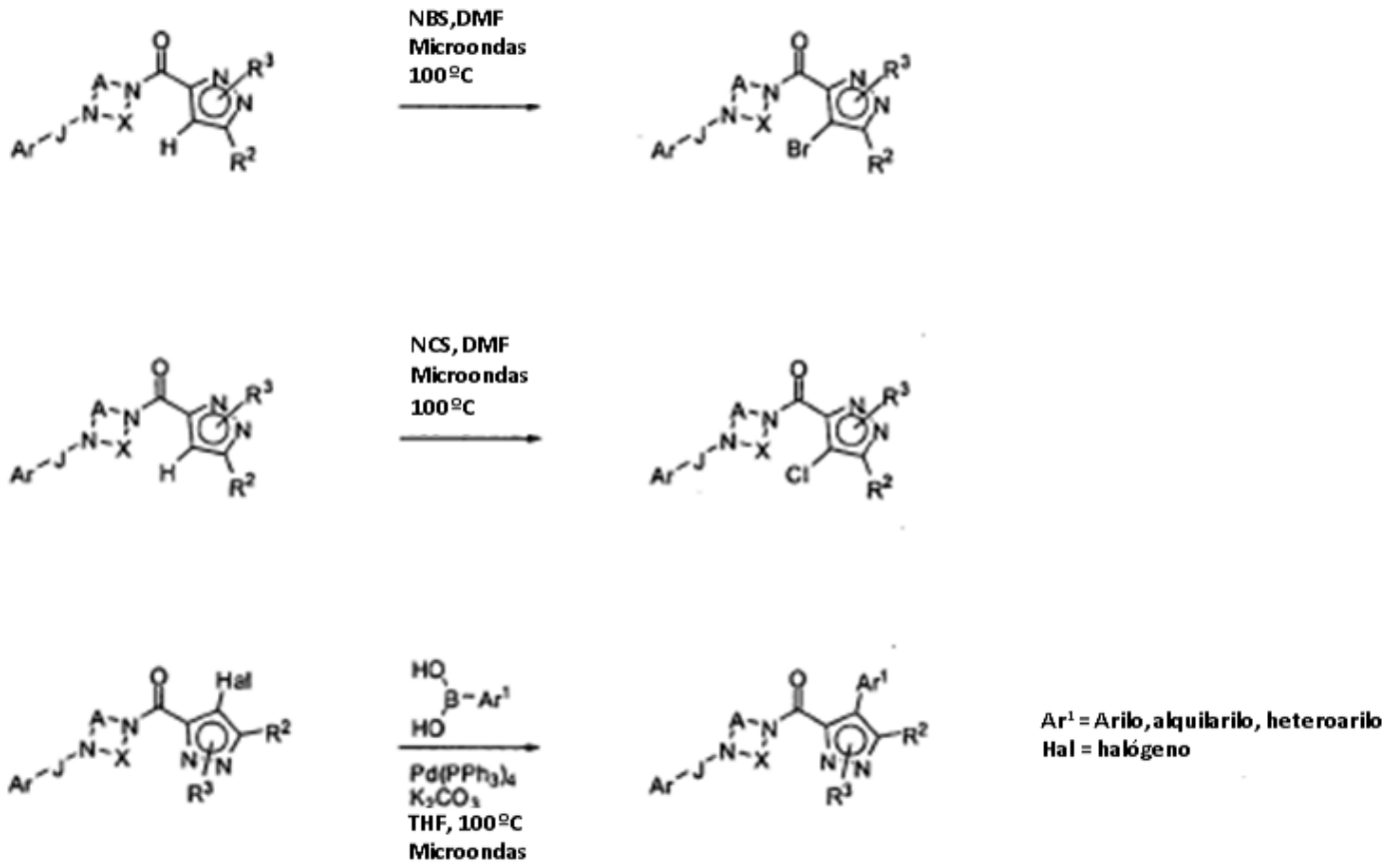

NBS,DMF
Microondas
100ºC
NCS, DMF
Microondas
100ºC
HO
B-Ar¹
HO
Pd(PPh₃)₄
K₂CO₃
THF, 100ºC
Microondas
Ar¹ = Arilo, alquilarilo, heteroarilo
Hal = halógeno

Figura 3

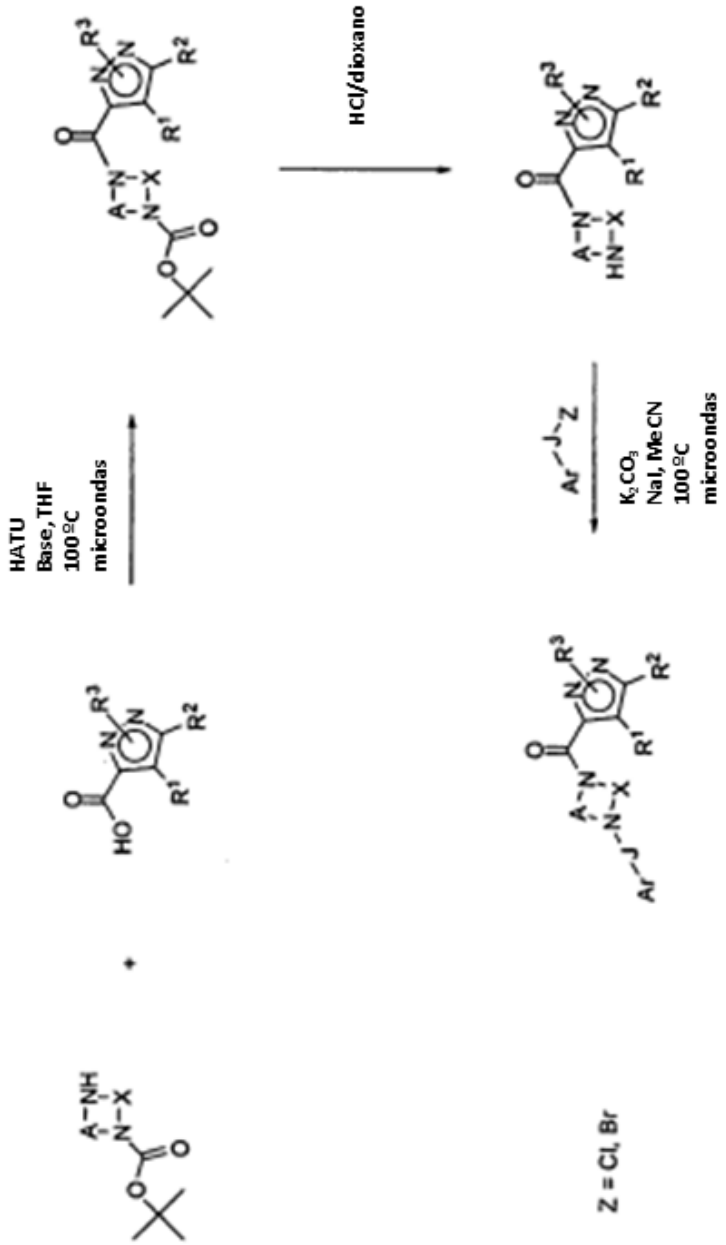
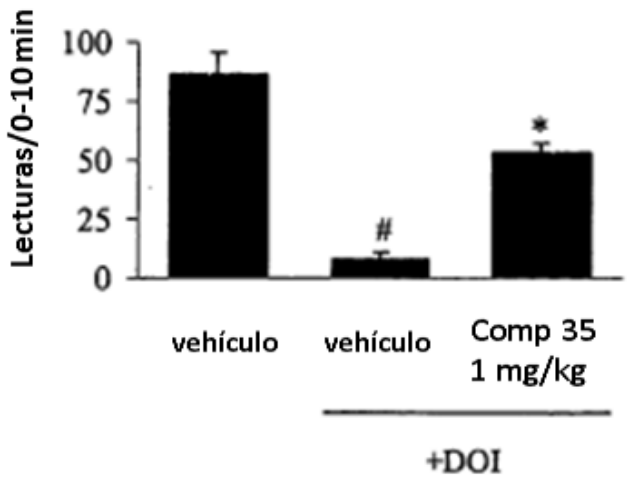

HATU
Base, THF
100ºC
microondas
HCl/dioxano
K2CO3
NaI, MeCN
100ºC
microondas
Z = Cl, Br

Figura 4

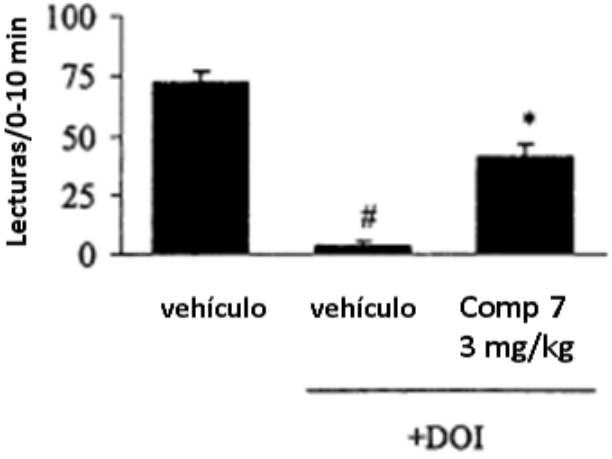
Atenuación de la hipolocomoción inducida por DOI en ratas



# P<0,01 frente a vehículo/s. salina
*P<0,01 frente a vehículo/DOI

Figura 5

Atenuación de la hipolocomoción inducida por DOI en ratas



# P<0,01 frente a vehículo/s. salina
*P<0,01 frente a vehículo/DOI

Figura 6