

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 570**

51 Int. Cl.:

C07C 59/125 (2006.01)

C07C 69/96 (2006.01)

C07D 231/20 (2006.01)

C07D 317/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011 E 11737958 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2598469**

54 Título: **Proceso para la preparación de intermedios de 1-aril-pirazol-3-ona útiles en la síntesis de inhibidores de receptores sigma**

30 Prioridad:

30.07.2010 EP 10382211

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

27.10.2014

73 Titular/es:

**ESTEVE QUÍMICA, S.A. (100.0%)
Av. Mare de Déu de Montserrat 12
08024 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**BARTRA SANMARTÍ, MARTÍ;
BERENGUER MAIMÓ, RAMON;
MEDRANO RUPÉREZ, JORGE;
GARCÍA GÓMEZ, JORGE y
ARIZA PIQUER, JAVIER**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 513 570 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

Proceso para la preparación de intermedios de 1-aryl-pirazol-3-ona útiles en la síntesis de inhibidores de receptores sigma

Campo de la invención

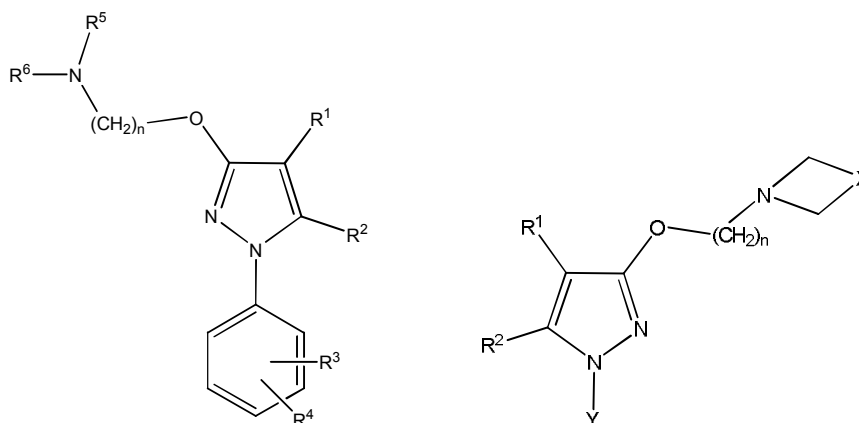
- 5 La invención se refiere a un proceso para preparar intermedios de 1-aryl-pirazol-3-ona, tautómeros y sales de los mismos, a intermedios nuevos y a la utilización de los intermedios en la preparación de inhibidores de receptores sigma.

Antecedentes de la invención

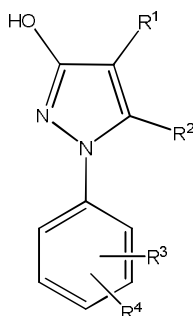
- 10 Los trastornos psiquiátricos y neurológicos se encuentran entre las enfermedades y patologías más graves y crónicas. Estos trastornos son extremadamente difíciles de tratar de manera eficaz debido a la multiplicidad de síntomas y etiologías.

- 15 Entre el arsenal terapéutico para combatir estos trastornos psiquiátricos y neurológicos, se ha encontrado que los inhibidores de receptores sigma son útiles en el tratamiento de la psicosis y trastornos del movimiento tales como distonia y la discinesia tardía y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355).

Los documentos WO2006021462 y WO2007098953 describen compuestos que contienen pirazol que presentan actividad farmacológica hacia el receptor sigma, siendo particularmente útiles en la terapia del dolor, en particular el dolor neuropático o alodinia. Estos compuestos tienen la siguiente estructura química:



- 20 Estos compuestos se pueden preparar según las rutas esquemáticas descritas en los documentos WO2006021462 y WO2007098953. De particular interés son los intermedios representados por la fórmula (II) en dichas solicitudes de patente (referidos adicionalmente como intermedios finales):

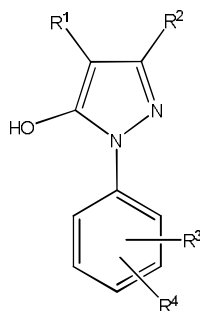


- 25 en la que R³ y R⁴ son independientemente halógeno o C₁₋₆alcoxi, o junto con el fenil al que están unidos, forman un anillo naftilo opcionalmente sustituido.

- 30 Según las rutas presentadas en las solicitudes de patentes mencionadas, estos intermedios se pueden preparar mediante la reacción de un derivado de acetohidrazida con un acetoacetato de etilo; mediante la reacción de un derivado de hidracina con un butinoato de etilo; o mediante el método proporcionado por F. Effenberger y W. Hartmann, *Chem. Ber.*, 102(10), 3260-3267, 1969, donde una hidracida del ácido etoxiacrílico reacciona con ácido mineral concentrado.

Cuando se consideran las diferentes rutas para la preparación de los intermedios de 1-aryl-pirazol-3-ona referidos

anteriormente, una estrategia es reaccionar directamente una arilhidrazina con un cetoacetato. Sin embargo, este atajo presenta la desventaja de que siendo el nitrógeno distal de la hidracina el átomo más reactivo, reaccionará preferiblemente con el carbonilo de la cetona del cetoacetato – más electrofílico – que con el carbonilo del éster del mismo reactivo, que es lo que se desearía. La reacción no deseada da lugar a una enamina que después de la ciclación produce el isómero no deseado de intermedios de 1-aril-pirazol-3-ona, es decir 1-aril-pirazol-5-ona (representada a continuación). Esta reacción fue reproducida por los autores de la invención y también se describe en *Bioor. and Med. Chem.* 2004, 2317.



De ese modo, debido a esta reacción no deseada, la solución propuesta por los documentos WO2006021462 y WO2007098953, protege la arilhidrazina mediante su conversión en una acetohidrazida, forzando así una reacción entre el átomo de nitrógeno proximal de la hidrazida –ahora más reactiva– con el carbonilo de la cetona del acetoacetato de etilo. Se forma una enamina, que se somete a condiciones ácidas enérgicas para que se ciclice y así dar lugar al intermedio de 1-aril-pirazol-3-ona. Dichas condiciones enérgicas generan una cantidad significativa de subproductos que consecuentemente disminuirán el rendimiento de la reacción.

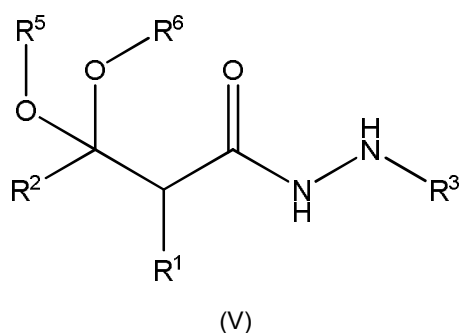
El documento WO2009130314 (Laboratorios del Dr. Esteve) se refiere a un proceso para preparar intermedios de naftalen-2-il-pirazol-3-ona, tautómeros y sales de los mismos, a intermedios nuevos y a la utilización de los intermedios en la preparación de inhibidores de receptores sigma. Esta ruta alternativa comprende en particular someter las 2-metil-2-(naftalen-2-ildiazetil)furano-3(2H)-onas a condiciones ácidas.

Ueda et al. (Synthesis of pyrazolone derivatives. XLII. Synthesis and analgesic activity of 2-methyl-1-phenyl-6,7-dihydro-1H,5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazin-8-ium bromide. *Yakugaku Zasshi* (1982), 102(8), 743-7) proponen en la Tabla I de la página 744 y en los dos últimos párrafos en la página 745, la reacción de un 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etilo con fenilhidrazina en presencia de metóxido sódico como una base y benceno como un disolvente, obteniendo así la 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-fenilacetohidrazida, que se cicla posteriormente después del tratamiento con ácido clorhídrico al 10 % y se calienta en un baño de agua a 90 °C, para obtener 3-hidroxi-5-metil-1-fenilpirazol. Sin embargo, este método presenta la desventaja de que tanto el metóxido sódico como el benceno no son adecuados para el escalado industrial, en particular el metóxido sódico es un reactivo peligroso y altamente tóxico y el benceno es carcinogénico y por tanto no es adecuado para su uso en grandes cantidades. Además, la reacción ideada por Ueda et al. presenta un rendimiento no óptimo para la 2-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-fenilacetohidrazida (30 %). Principalmente, cuando los autores de la invención intentaron reproducir dicha reacción con condiciones similares y se utilizó una naftilhidrazina en lugar de la fenilhidrazina (véase el Ejemplo 26 a continuación), no tuvieron éxito en la preparación del intermedio final deseado con una pureza isomérica óptima. Contrariamente, se obtuvo una mezcla isomérica (80:20) de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol (isómero deseado) y 3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol (isómero no deseado). Este proceso no evita que el nitrógeno distal de la hidrazina reaccione con el carbonilo de la cetona del cetoacetato, generando así subproductos que hacen que esta ruta no sea interesante para la producción industrial.

De ese modo, los autores de la invención afrontaron los problemas sobre el control de la regioselectividad de la reacción mencionada e intentando satisfacer la necesidad de un proceso mejorado e industrialmente factible cuando se comparaba con los propuestos por los documentos WO2006021462, WO2007098953, WO2009130314 y Ueda et al., han previsto un proceso regioselectivo en el que el cetoacetato es sustituido por un reactivo más ventajoso –la forma ácida– y han observado sorprendentemente que dicho proceso no solo funciona y da lugar a un mayor rendimiento frente a los procesos de la técnica anterior, sino que también permite la producción industrial de estos intermedios con, principalmente, un grado elevado de pureza isomérica.

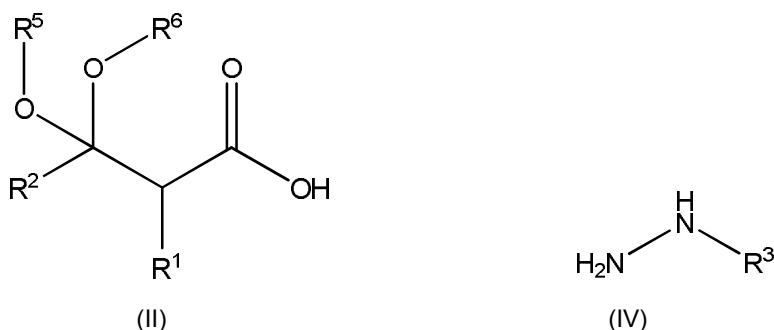
Descripción resumida de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V),

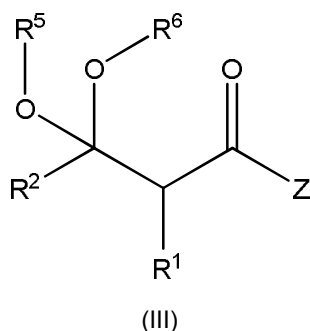


comprendiendo dicho proceso la etapa de:

- 5 a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento;



- 10 a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,



donde en cada uno de los compuestos de fórmula (II), (III), (IV) y (V), donde sea aplicable,

R¹ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

- 15 **R²** es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, o fenilo;

R³ es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C₁₋₆alcoxi;

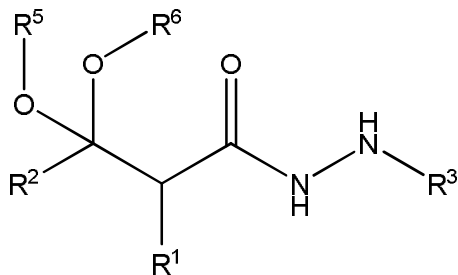
- 20 **R⁵ y R⁶** son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, -C(=O)-C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido con nitro; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que está unido, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halo, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, polihaloC₁₋₆alquilo, triC₁₋₆alquilsililo, diC₁₋₆alquilfenilsililo, C₁₋₆alquildifenilsililo, triC₁₋₆alquilsililC₁₋₆alquilo, diC₁₋₆alquilfenilsililC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquildifenilsililC₁₋₆alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C₁₋₆alquilo;

Z representa halógeno, -O-CO-R⁷, o -O-CO-OR⁷; y

- 25 **R⁷** es C₁₋₄alquilo, arilo o bencilo.

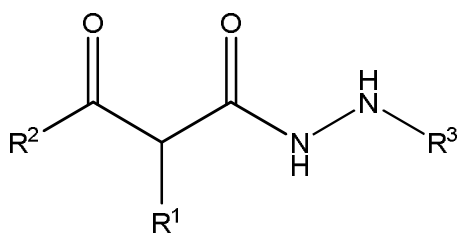
La presente invención también se refiere al proceso presentado anteriormente, en el que el grupo cetal o acetal del

compuesto de fórmula (V) se separa posteriormente en un disolvente adecuado;



(V)

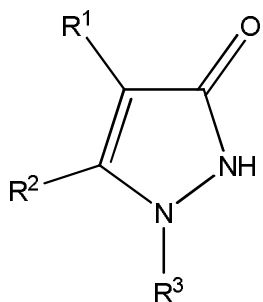
formando de este modo un compuesto de fórmula (VI),



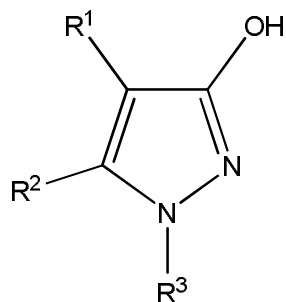
(VI)

5

y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos;



(VII)



(VIIa)

10

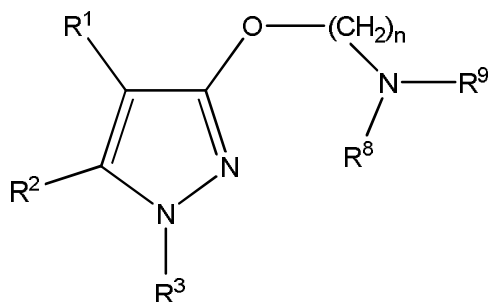
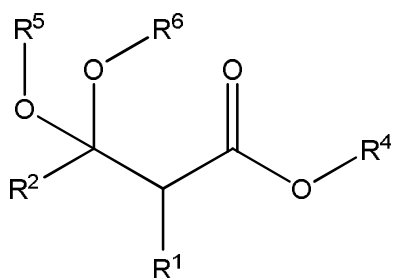
donde en cada uno de los compuestos de fórmula (V), (VI), (VII) y (VIIa), cuando sea aplicable,

R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente.

Las reacciones anteriores se pueden realizar en un modo "one-pot".

15

La invención se refiere además a compuestos de fórmulas (VI), (V), (III), (II) y (IIa), *per se*, las sales y estereoisómeros de los mismos y a la utilización de (VI), (V), (III), (II), (IIa) y (I), las sales y estereoisómeros de los mismos, como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, profármacos y solvatos de los mismos.



(I)

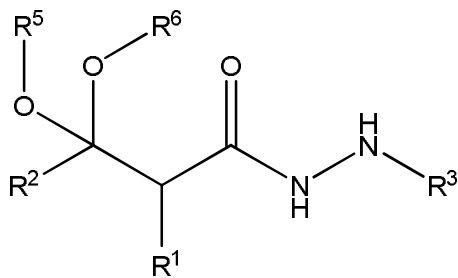
(X)

donde en cada uno de los compuestos de fórmula (I) y (X), cuando sea aplicable,

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son tal como se han definido anteriormente y R^4 , R^8 , R^9 y n se definirán de aquí en adelante.

Divulgación de la invención

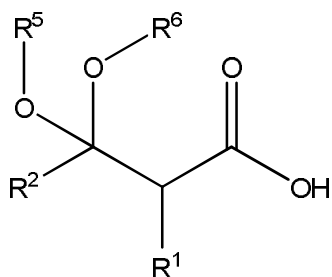
5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V),



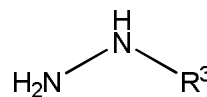
(V)

comprendiendo dicho proceso la etapa de:

10 a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento;

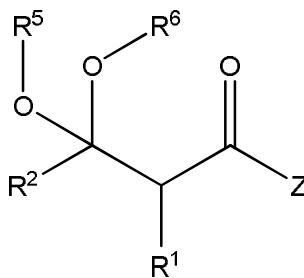


(II)



(IV)

15 a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,



(III)

donde en cada uno de los compuestos de fórmula (II), (III), (IV) y (V), cuando sea aplicable,

R^1 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

20 R^2 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o fenilo;

R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alcoxi;

R^5 y R^6 are, cada uno independientemente, C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alquilo, $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido con nitro; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que está unido, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-}

C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, polihalo C_{1-6} alquilo, tri C_{1-6} alquilsililo, di C_{1-6} alquilfenilsililo, C_{1-6} alquildifenilsililo, tri C_{1-6} alquilsilil C_{1-6} alquilo, di C_{1-6} alquilfenilsilil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquildifenilsilil C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alquilo;

5 **Z** representa halógeno, $-O-CO-R^7$, o $-O-CO-OR^7$; y

R⁷ es C_{1-4} alquilo, arilo o bencilo.

Tal como se utiliza anterior o posteriormente en la presente invención, C_{1-4} alquilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; C_{1-6} alquilo como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como el grupo definido para C_{1-4} alquilo y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

El término C_{2-6} alquenilo como grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarburos de cadena lineal y ramificada que tienen enlaces carbono-carbono saturados y por lo menos un doble enlace y que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etenilo (o vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo (o alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 2-metil-2-butenilo, 2-metil-2-pentenilo y similares. De interés entre los C_{2-6} alquenilo está el C_{2-4} alquenilo.

El término C_{1-6} alcoxi significa C_{1-6} alquiloxi o un radical C_{1-6} alquil éter, donde el término C_{1-6} alquilo es tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de radicales alquil éter adecuados se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, hexanoxi y similares.

20 Tal como se utiliza en la presente invención, el término haluro se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término halógeno es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término polihalo C_{1-6} alquilo como un grupo o parte de un grupo, por ejemplo en polihalo C_{1-6} alcoxi, se define como un C_{1-6} alquilo sustituido con monohalógenos o polihalógenos, en particular C_{1-6} alquilo sustituido con hasta uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más átomos de halógeno, tales como metilo o etilo con uno o más átomos de flúor, por ejemplo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo. Se prefiere el trifluorometilo. También se incluyen grupos perfluoro C_{1-6} alquilo, que son grupos C_{1-6} alquilo donde todos los átomos de hidrógeno están sustituidos por átomos de flúor, por ejemplo, pentafluoroetilo. En el caso de que más de un átomo de halógeno esté unido a un grupo alquilo según la definición de polihalo C_{1-6} alquilo, los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes.

El término naftilo se refiere a 1-naftilo o 2-naftilo. El anillo 1-naftilo puede estar sustituido con uno o dos halógenos o C_{1-6} alcoxi en cada una de las posiciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. El anillo 2-naftilo puede estar sustituido, por ejemplo con uno o dos halógenos o C_{1-6} alcoxi en cada una de las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8. En una realización preferida, el anillo naftilo es 2-naftilo. En una realización preferida, el anillo 2-naftilo no está sustituido. En otra realización, el anillo 2-naftilo está sustituido en las posiciones 5, 6 o 7 por un grupo C_{1-6} alcoxi, preferiblemente seleccionado entre metoxi, epoxi, n-propoxi e isopropoxi.

Arilo como un grupo o parte de un grupo se refiere a radicales de anillos sencillos y múltiples, incluyendo los radicales de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo, tales como radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxycarbonilo, etc.

Debe indicarse que las posiciones de los radicales en cualquier grupo molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier punto de dicho grupo siempre que sea químicamente estable.

Los radicales utilizados en las definiciones de las variables incluyen todos los posibles isómeros a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo; piperidinilo incluye 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo o 4-piperidinilo

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

En cada uno de los compuestos de la presente invención, R^1 se selecciona preferiblemente entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo e isopropilo. Más preferiblemente, R^1 se selecciona entre hidrógeno y metilo. Incluso más preferiblemente, R^1 es hidrógeno.

50 En cada uno de los compuestos de la presente invención, R^2 se selecciona preferiblemente entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y fenilo. Más preferiblemente, R^2 se selecciona entre hidrógeno, metilo, isopropilo y fenilo. Incluso más preferiblemente R^2 es metilo.

El compuesto de fórmula (V) se puede preparar mediante cualquiera de los procesos presentados en la etapa a1) o

la etapa a2).

Las reacciones de acoplamiento de cada una de las etapas a1) y a2) se realizan según los métodos conocidos por el experto en la materia en un disolvente adecuado. Dicho disolvente adecuado es normalmente de naturaleza inerte, tal como hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, cloroformo, disolventes apróticos bipolares, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, éteres tales como tetrahydrofurano, alcoholes, tales como metanol, isopropanol y similares, tolueno, acetato de etilo, agua, entre otros. En particular, los disolventes adecuados para la etapa a2) son diclorometano y tolueno.

La reacción de acoplamiento de la etapa a1) se realiza en presencia de un agente de acoplamiento según los métodos conocidos por el experto en la materia. Dicho agente de acoplamiento se puede seleccionar preferiblemente entre hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (PyAOP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (PyBOP®), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, reactivo de Castro), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (clorhidrato de EDC, EDAC), 1,1'-carbonil-di-(1,2,4-triazol) (CDT), 1,3-di-*p*-tolilcarbodiimida, metiyoduro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (metiyoduro de EDC), 1-isobutiloxycarbonil-2-isobutiloxi-1,2-dihidroquinolina (IIDQ), 1-*terc*-butil-3-etilcarbodiimida (BEC), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (DMC), hexafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIP), tetrafluoroborato de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolidinio (CIB), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de 2-fluoro-1,3-dimetilimidazolidinio (DFIH), 3-(dietoxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (DEPBT), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinfosfonio (PyBroP®), hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio (BroP), hexafluorofosfato de clorotripirrolidinfosfonio (PyClOP), difenil fosforil azida (DPPA), dipirrolidin(*N*-succinimidiloxi)carbenio (HSPyU), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio (HSTU), tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio (TSTU), *N,N'*-carbonil-diimidazol (CDI), *N,N'*-dodiclohexilcarbodiimida (DCC), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC), *N,N'*-di-*terc*-butilcarbodiimida, *N*-ciclohexil-*N'*-(2-morfolinoetil)carbodiimida meto-*p*-toluenosulfonato (CMC), tetrafluoroborato de *O*-(2-oxo-1(2H)piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TPTU), tetrafluoroborato de *O*-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TDBTU), *O*-(6-clorobenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TCTU), hexafluorofosfato de *O*-(6-clorobenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HCTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-bis(tetrametilen)uranio (HBPpyU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de *O*-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HOTU), tetrafluoroborato de *O*-(etoxicarbonil)cianometilnamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TOTU), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-bis(pentametilen)uranio (HBPipU), diimidazolidina de ácido oxálico, solución de anhídrido propilfosfónico, tetrafluoroborato de *S*-(1-óxido-2-piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TOTT), hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*-tetrametilformamidinio (TFFH) y hexafluorofosfato de fluoro-*N,N,N',N'*-bis(tetrametilen)formamidinio (BTFFH).

Preferiblemente, el agente de acoplamiento en la etapa a1) es una carbodiimida, más preferiblemente, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), o *N*-etil-*N'*-[(3dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC).

En muchos casos, la reacción de acoplamiento de la etapa a1) se puede mejorar mediante la adición de un agente desactivador del agente de acoplamiento que se puede seleccionar entre 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP).

La temperatura de reacción de las reacciones de acoplamiento de las etapas a1) o a2) puede variar entre 0 °C y 50 °C y el tiempo de reacción puede variar entre 15 minutos y 24 horas.

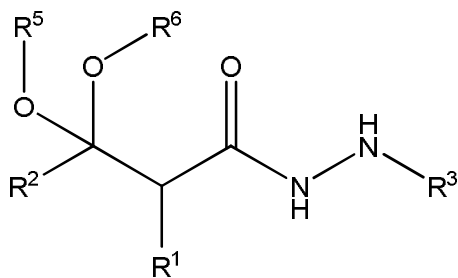
Según la etapa a2) del proceso para la preparación del compuesto de fórmula (V), el compuesto de fórmula (II) se puede convertir en una forma activada, es decir el compuesto de fórmula (III), con la utilización de un agente activador según los métodos conocidos por el experto en la materia. Dicho agente activador se puede seleccionar entre un agente halogenante, un haluro de C_{1-4} alquil ácido, un haluro de aril ácido, un haluro de bencil ácido, haloformiato de C_{1-4} alquilo, haloformiato de arilo y haloformiato de bencilo.

Entre los ejemplos de agentes halogenantes que se pueden utilizar se incluyen, pero sin limitación, haluros de ácidos inorgánicos, cloruro cianúrico, cloruro de tionilo, PCl_5 , $POCl_3$, reactivo de Vilsmeier, reactivo de Gold, heterociclos clorados y combinaciones de agentes halogenantes, tales como halógenos, CCl_4 , C_2Cl_6 , u otros haluros de alquilo con agentes reductores tales como triaril o trialquil fosfinas o fosfitos o un haluro de hidrógeno en presencia de un agente deshidratante. Entre los ejemplos de haluros de C_{1-4} alquil ácido se incluyen cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, cloruro de butanoilo y similares. Entre los ejemplos de haluros de aril ácido se incluyen cloruro de ftaloilo, cloruro de isoftaloilo y cloruro de terftaloilo. Entre los ejemplos de haluros de bencil ácido se incluyen cloruro de benzoilo, fluoro de benzoilo, bromuro de benzoilo. Entre los ejemplos de haloformiato C_{1-4} alquilo se incluyen cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isopropilo y similares. Entre los ejemplos de haloformiato de arilo se incluyen cloroformiato de fenilo, fluoroformiato de fenilo y similares. Entre los ejemplos de haloformiatos de bencilo se incluyen cloroformiato de bencilo, fluoroformiato de bencilo y similares. Otros ejemplos de agentes halogenantes incluyen 1-cloro-*N,N*-2-trimetil-1-propenilamina, tetrafluoroborato de cloro-

N,N,N',N'-bis(tetrametilen)formamidinio (PyCIU) y hexafluorofosfato de cloro-*N,N,N',N'*-tetrametilformamidinio.

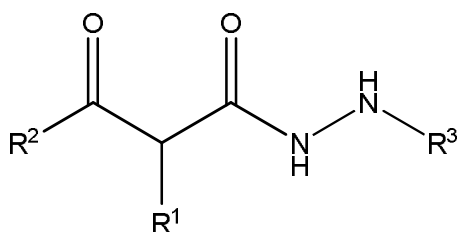
En una realización de la presente invención, cuando el compuesto de fórmula (II) se activa como un compuesto de fórmula (III), en la que Z es halógeno, puede ser conveniente añadir una base a la mezcla de reacción con el fin de neutralizar un posible ácido formado *in situ*, tal como ácido clorhídrico.

- 5 Otra realización de la presente invención se refiere al proceso presentado anteriormente, en el que el grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) se separa posteriormente en un disolvente adecuado;



(V)

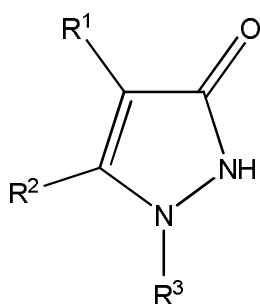
formando de este modo el compuesto de fórmula (VI),



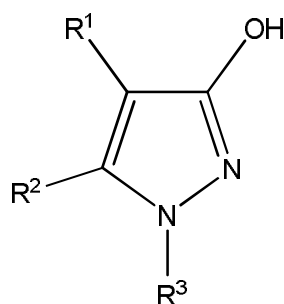
(VI)

10

y se permite la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos;



(VII)



(VIIa)

15

donde en cada uno de los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII) y (VIIa), cuando sea aplicable,

R¹, R², R³, R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente.

El grupo cetal se refiere al grupo funcional constituido por el carbono unido a los grupos -OR⁵ y -OR⁶ y donde R² no es hidrógeno. El grupo acetal se refiere al grupo funcional constituido por el carbono unido a los grupos -OR⁵ y -OR⁶ y donde R² es hidrógeno.

20

El término sal tal como se menciona en la presente invención se entiende que comprende cualesquiera sales estables, tales que los intermedios de fórmulas (IV), (VII) o (VIIa) son capaces de formar. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables, que son las formas no tóxicas de sales. Las sales que no son farmacéuticamente aceptables también están comprendidas en el alcance de la presente invención, ya que se refieren a intermedios que son útiles en la preparación de compuestos con actividad farmacológica. Las sales se pueden obtener convenientemente mediante el tratamiento de la forma básica con dichos ácidos apropiados, tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos hidrácidos, por ejemplo, clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; u ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, 2-

25

hidroxipropanoico, 2-ocopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbenceno-sulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. En cambio, la forma de sal se puede convertir mediante tratamiento con base en la forma de base libre. El término sales también se entiende que incluye los hidratos o solvatos que los compuestos de fórmulas (VII) y (VIIa) son capaces de formar, incluyendo, por ejemplo, los alcoholatos, tales como metanolatos o etanolatos.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones perjudiciales cuando se administran a un animal o a un ser humano.

- 10 La separación del grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) es un procedimiento habitual que se puede llevar a cabo mediante métodos generalmente conocidos por el experto en la materia. Un procedimiento habitual para separar los grupos cetal o acetal es un tratamiento ácido. El tratamiento ácido se refiere a la utilización de un ácido en un disolvente adecuado tal como un medio acuoso, un disolvente orgánico, o mezclas de los mismos. El disolvente orgánico se puede seleccionar entre disolventes miscibles en agua, tales como acetonitrilo, dimetilformamida, alcoholes, tales como metanol y similares.

Otros procedimientos posibles para la separación de los grupos cetal o acetal en un compuesto de fórmula (V) se describen en los siguientes párrafos. Estos procedimientos son conocidos en la técnica, por ejemplo, se describen en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, por Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene.

- 20 Cuando R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo o fenilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con ácido clorhídrico y una mezcla de agua y metanol; con ácido 2,2,2-trifluoroacético en una mezcla de cloroformo y agua a temperatura fría, tal como 0 °C; con ácido p-toluenosulfónico en acetona; con dióxido de silicio y ácido oxálico o sulfúrico; con yoduro de trimetilsililo en diclorometano; con tetracloruro de titanio y yoduro de litio en éter dietílico; con tetrafluoroborato de litio en acetonitrilo; con ácido fórmico en pentano; con ácido fórmico en tetrahidrofurano y agua; con Amberlyst-15 en acetona y agua; con peróxido de hidrógeno y ácido tricloroacético en diclorometano y t-butanol seguido de la adición de sulfuro de dimetilo; con ácido trifluoroacético y bicarbonato sódico; con ácido acético en agua; con ácido oxálico en tetrahidrofurano y agua; con trifluoroborano etoxietano (BF₃.Et₂O), yoduro de tetraetilamonio, en triclorometano; con agua al 10 %, gel de sílice, diclorometano; con dimetilsulfóxido, agua, dioxano y calentamiento hasta reflujo; con diyodosilano (SiH₂)₂ en acetonitrilo a temperaturas frías (aprox. -40 °C); con acetilacetato de molibdeno (Mo₂(acac)₂) en acetonitrilo; con cloruro de acetilo, cloruro de samario (III) (SmCl₃) en pentano; con cloruro estañoso deshidratado, C₆₀ y diclorometano; entre otros.

Cuando R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, polihaloC₁₋₆alquilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con zinc en acetato de etilo o tetrahidrofurano, a temperatura de reflujo.

Cuando R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, bencilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con paladio en carbono, hidrógeno y metanol como disolvente.

- 35 Cuando R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, 2-nitrobencilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con fotólisis a 350 nm.

- 40 Cuando R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, acetilo, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con hidróxido sódico o carbonato potásico, en tetrahidrofurano, agua o metanol; con alúmina a aproximadamente 35 °C; con 3-dimetilaminofenóxido potásico en tetrahidrofurano a 0 °C; con grafito expansivo, diclorometano o benceno, a temperatura de reflujo, con CAN, gel de sílice, en diclorometano; con arcilla montmorillonita K-10 o KSF en diclorometano a temperatura de reflujo; o con el uso de enzimas para la hidrólisis de los acilales.

- 45 Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que se unen, forman un 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 4-metil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con tosilato de piridinio (PPTS), acetona, agua y calor; con acetona y ácido p-toluensulfónico monohidratado (TsOH); con acetona, agua, PPTS, a temperatura de reflujo; con ácido clorhídrico y una mezcla de agua y metanol; con HCl al 5 % en tetrahidrofurano; con HCl 1 M en tetrahidrofurano y calentamiento de la mezcla de reacción desde 0 °C hasta 25 °C; con ácido acético al 80 % a aproximadamente 65 °C; con sulfato de magnesio húmedo y benceno; con ácido perclórico en diclorometano y calentamiento de la mezcla de reacción desde 0 °C hasta 25 °C; entre otros métodos.

- 50 Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 5-metilen-1,3-dioxano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según los métodos descritos por R.J. Corey y J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 3775 (1975), o por H. Frauenrath y M. Kaulard, *Synlett*, 517 (1994).

Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 5,5-dibromo-1,3-dioxano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con Zn-Ag, en tetrahidrofurano y ácido acético.

- 55 Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 5-(2'-piridil)-1,3-dioxano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por A.R. Katritzky, W.-Q. Fan y Q.-L. Li, *Tetrahedron Lett.*, 28, 1195 (1987).

Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 5-trimetilsilil-1,3-dioxano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con trifluoroborano etoxietano (BF₃·Et₂O) en tetrahidrofurano; o con tetrafluoroborato de litio en tetrahidrofurano a aproximadamente 65 ° C.

5 Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 4-bromometil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por E.J. Corey y R.A. Ruden, *J. Org. Chem.*, 38, 834 (1973).

Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 4-(3-butenil)-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por Z. Wu, D.R. Mootoo y B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, 29, 6549 (1988).

10 Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un 4-fenil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar con electrólisis: perclorato de litio, agua, piridina, acetonitrilo, N-hidroxifalimida; 0,85 V SCE; o con paladio sobre carbono e hidrógeno.

15 Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 4-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por C.E. McDonald, L.E. Nice y K.E. Kennedy, *Tetrahedron Lett.*, 35, 57 (1994).

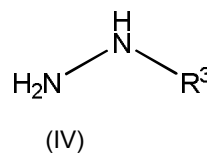
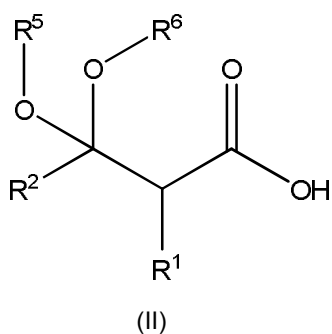
Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 4-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar mediante irradiación a 350 nm, con benceno.

20 Cuando R⁵ y R⁶, junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un 4-trimetilsililmetil-1,3-dioxolano, la separación del grupo cetal/acetal se puede realizar según el método descrito por B.M. Lillie y M.A. Avery, *Tetrahedron Lett.*, 35, 969 (1994).

25 Una vez se separa el grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V), el compuesto resultante de fórmula (VI) se cicla en la misma mezcla de reacción. La ciclación tiene lugar normalmente de manera espontánea. Alternativamente, se puede inducir o acelerar mediante calentamiento u otros métodos conocidos por el experto en la materia. En una realización preferida, la ciclación se realiza a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a una temperatura entre 50 °C y la temperatura de reflujo, más preferiblemente a la temperatura de reflujo.

30 En una realización de la presente invención, la preparación de los compuestos de fórmula (V), (VI), (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos, se produce en un procedimiento "one-pot", que es ventajoso en una producción industrial. De ese modo, una realización de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos, tal como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

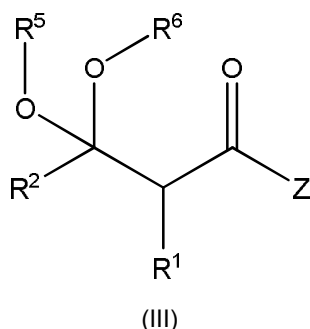
a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento,



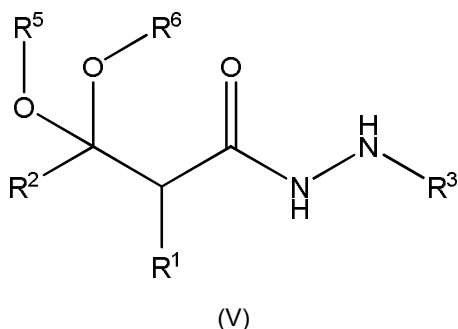
35

o

a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,

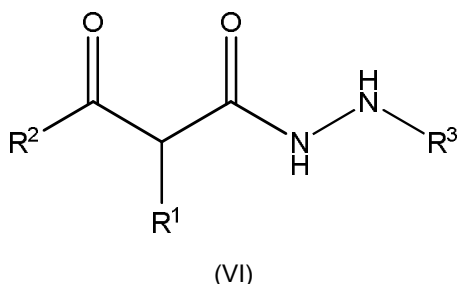


obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (V),



5

seguido de la separación, en la misma mezcla de reacción, del grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) en un disolvente adecuado, formando de este modo el compuesto de fórmula (VI),



10 y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos; donde en cada uno de los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII) y (VIIa), donde es aplicable,

R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y Z son tal como se han definido anteriormente.

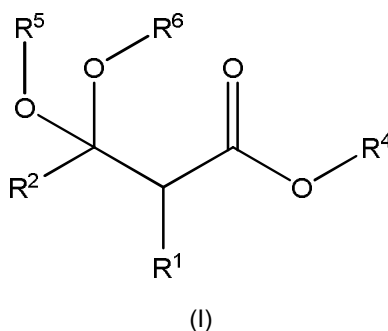
15 En las reacciones mencionadas anteriormente, en particular las etapas a1) o a2), el compuesto de fórmula (IV) se puede añadir como tal – en forma de base libre, o como sal del mismo. En el caso en el que el compuesto de fórmula (IV) se añade en forma de sal, la forma de base libre se obtiene consecuentemente mediante la reacción de dicha sal con una base alcalina. Dicha reacción se puede realizar en la misma mezcla de reacción que comprende los compuestos de fórmula (II) o (III), según sea el caso. Las sales habituales que los compuestos de fórmula (IV) pueden formar ya se han mencionado anteriormente. Una sal preferida es el clorhidrato.

20 Entre los compuestos interesantes de fórmula (IV) se incluyen los siguientes:

- 2-naftilhidrazina (Número de Registro CAS: 2243-57-4), que se puede obtener de BetaPharma Shanghai, HC Scientific Resources, Bidragon Pharmservice, ARVI, Aurora Screening y muchos otros;
- Clorhidrato de 2-naftalenil hidrazina (Número de Registro CAS: 2243-58-5), que se puede obtener de Advanced Technology, Allichem, AK Scientific, ChemPacif, HC Scientific Resources, Bidragon Pharmservice y muchos otros.

25

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante la separación de R⁴ del compuesto de fórmula (I)



en la que en el compuesto de fórmula (I),

R¹, R², R⁵ y R⁶ son tal como se han definido anteriormente; y

5 **R⁴** es C₁₋₆alquilo, arilo o bencilo.

La separación del sustituyente R⁴ del compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo según diversos métodos conocidos por el experto en la materia para la separación de ésteres.

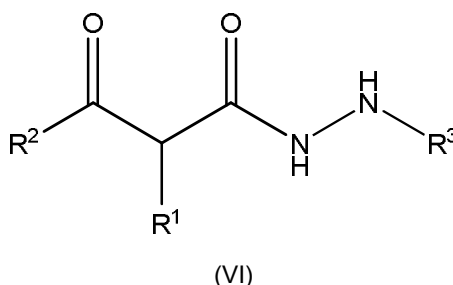
Un método habitual para separar ésteres es la hidrólisis. Entre los ejemplos de procedimientos de hidrólisis se incluyen la adición de soluciones acuosas de ácidos fuertes, tales como, por ejemplo, HCl o H₂SO₄, o bases fuertes, tales como, por ejemplo, NaOH, KOH o LiOH. La reacción de hidrólisis se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico, en agua, en mezclas de disolventes orgánicos, o en mezclas de disolventes orgánicos con agua. Entre los ejemplos de disolventes orgánicos se incluyen éteres, tales como éter dietílico, éter butilmetílico, dioxano, tetrahidrofurano, glicol dimetil éter o diletilenglicol dimetil éter, o hidrocarburos, tales como benceno, tolueno, xileno o éter de petróleo, o alcoholes, tales como metanol o etanol, o hidrocarburos halogenados, tales como tetracloruro de carbono, clorometano o diclorometano. En una realización preferida de la invención, el disolvente es una mezcla de agua y metanol o dioxanos. La reacción se puede llevar a cabo en general en un intervalo de temperaturas desde -20 °C a 90 °C, preferiblemente desde 0 °C hasta 90 °C. La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica, a presión elevada o reducida (por ejemplo, en un intervalo desde 0,5 a 5 bar). En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.

20 Entre los compuestos interesantes de fórmula (I) se incluyen los siguientes:

- 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acetato de etilo (Número de Registro CAS: 6290-17-1), que está disponible de 3B Scientific Corporation, Takasago International Corp, Amfinecom Inc. y Bepfarm Ltd., entre otros.
- 3,3-dietoxipropanoato de etilo (Número de Registro CAS: 10601-80-6), que está disponible de APAC Pharmaceutical Waterstone Technology Zelinsky Screening, TCI Organic Chemicals, Aldrich y muchos otros.

25 Es evidente que en las reacciones anteriores y posteriores, los productos de reacción se pueden aislar del medio de reacción y si es necesario, se purifican adicionalmente según las metodologías conocidas en general en la técnica, tales como la extracción, cristalización y cromatografía.

De ese modo, una realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VI), *per se*, una sal, o estereoisómeros del mismo,



en la que,

R¹ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R² es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, o fenilo; y

35 **R³** es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C₁₋₆alcoxi.

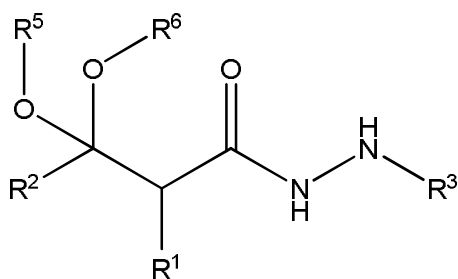
Un grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (VI) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- R^1 es hidrógeno;
- R^2 es C_{1-6} alquilo; y/o
- 5 • R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alcoxi.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (VI) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- R^1 es hidrógeno;
- 10 • R^2 es metilo; y/o
- R^3 es 2-naftilo.

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (V), *per se*, una sal, o estereoisómero del mismo,



15 (V)

en la que,

R^1 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^2 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o fenilo;

R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alcoxi; y

- 20 R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{1-6} alquilo, polihalo C_{1-6} alquilo, $-C(=O)-C_{1-6}$ alquilo, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido con nitro; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, polihalo C_{1-6} alquilo, tri C_{1-6} alquilsililo, di C_{1-6} alquilfenilsililo, C_{1-6} alquildifenilsililo, tri C_{1-6} alquilsilil C_{1-6} alquilo, di C_{1-6} alquilfenilsilil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquildifenilsilil C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alquilo.
- 25

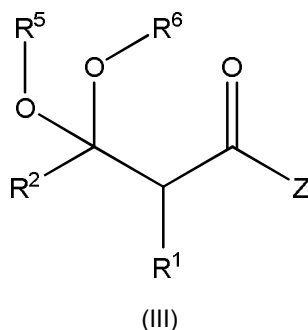
Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (V) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- R^1 es hidrógeno;
 - 30 • R^2 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
 - R^3 es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alcoxi; y/o
 - R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{1-6} alquilo; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, halo C_{1-6} alquilo, trimetilsililo, trimetilsililmetilo, fenilo, 2-nitrofenilo, 4-metoxifenilo, 2-piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alquilo.
- 35

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (V) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- R^1 es hidrógeno;
 - R^2 es metilo;
 - R^3 es 2-naftilo; y/o
 - R^5 y R^6 , junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido con un C_{1-6} alquilo.
- 5

Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (III), *per se*, una sal, o estereoisómero del mismo,



10 en el que,

R^1 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

R^2 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o fenilo;

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, etilo, butilo, o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, polihalo C_{1-6} alquilo, tri C_{1-6} alquilsililo, di C_{1-6} alquilfenilsililo, C_{1-6} alquildifenilsililo, tri C_{1-6} alquilsilil C_{1-6} alquilo, di C_{1-6} alquilfenilsilil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquildifenilsilil C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alquilo; y/o

15

Z representa halógeno, $-O-CO-R^7$, o $-O-CO-OR^7$; y

20 R^7 es C_{1-4} alquilo, arilo o bencilo.

Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (III) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- R^1 es hidrógeno;
 - R^2 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;
 - R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, etilo, butilo, o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, polihalo C_{1-6} alquilo;
- 25

• Z representa halógeno, $-O-CO-R^7$, o $-O-CO-OR^7$; o

• R^7 es C_{1-4} alquilo.

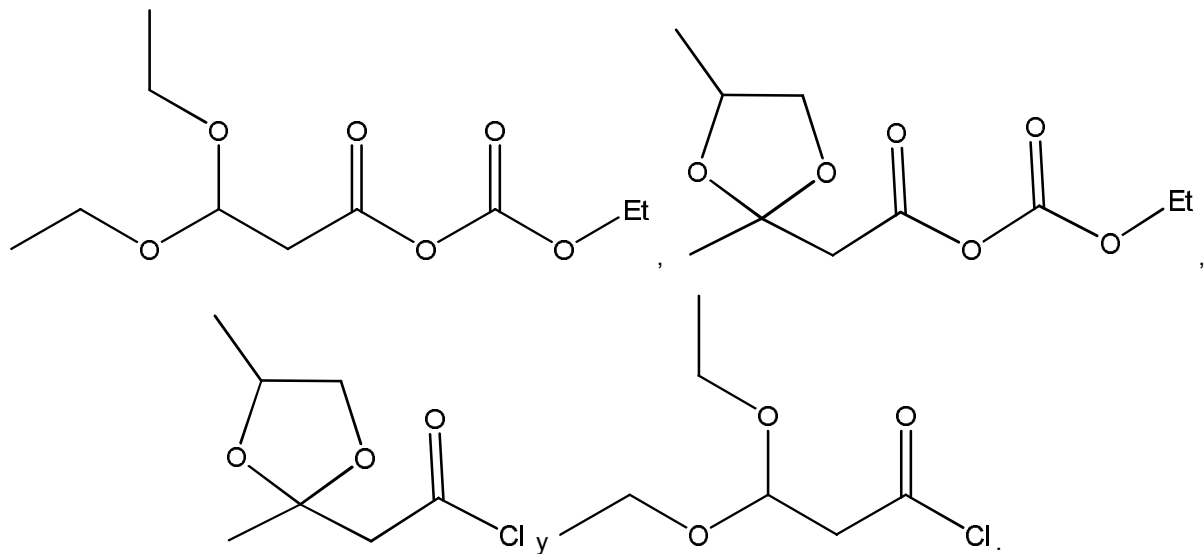
30 Otro grupo interesante de compuestos son aquellos compuestos de fórmula (III) en los que se aplican que una o más de las siguientes restricciones:

- R^1 es hidrógeno;
 - R^2 es metilo;
 - R^5 y R^6 junto con los dos átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, polihalo C_{1-6} alquilo; y/o
- 35

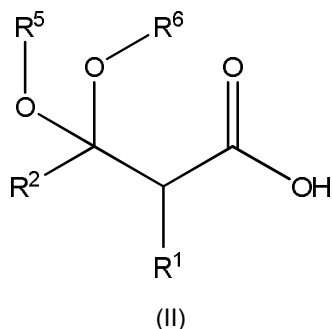
• Z representa halógeno, $-O-CO-R^7$, o $-O-CO-OR^7$; o

• R^7 es C_{1-4} alquilo.

Otros compuestos también interesantes son los siguientes compuestos comprendidos por la fórmula (III):



5 Otra realización de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (II), *per se*, una sal, o estereoisómero del mismo,



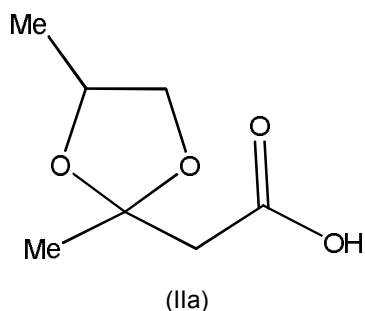
en la que

R¹ es hidrógeno;

10 **R²** es metilo;

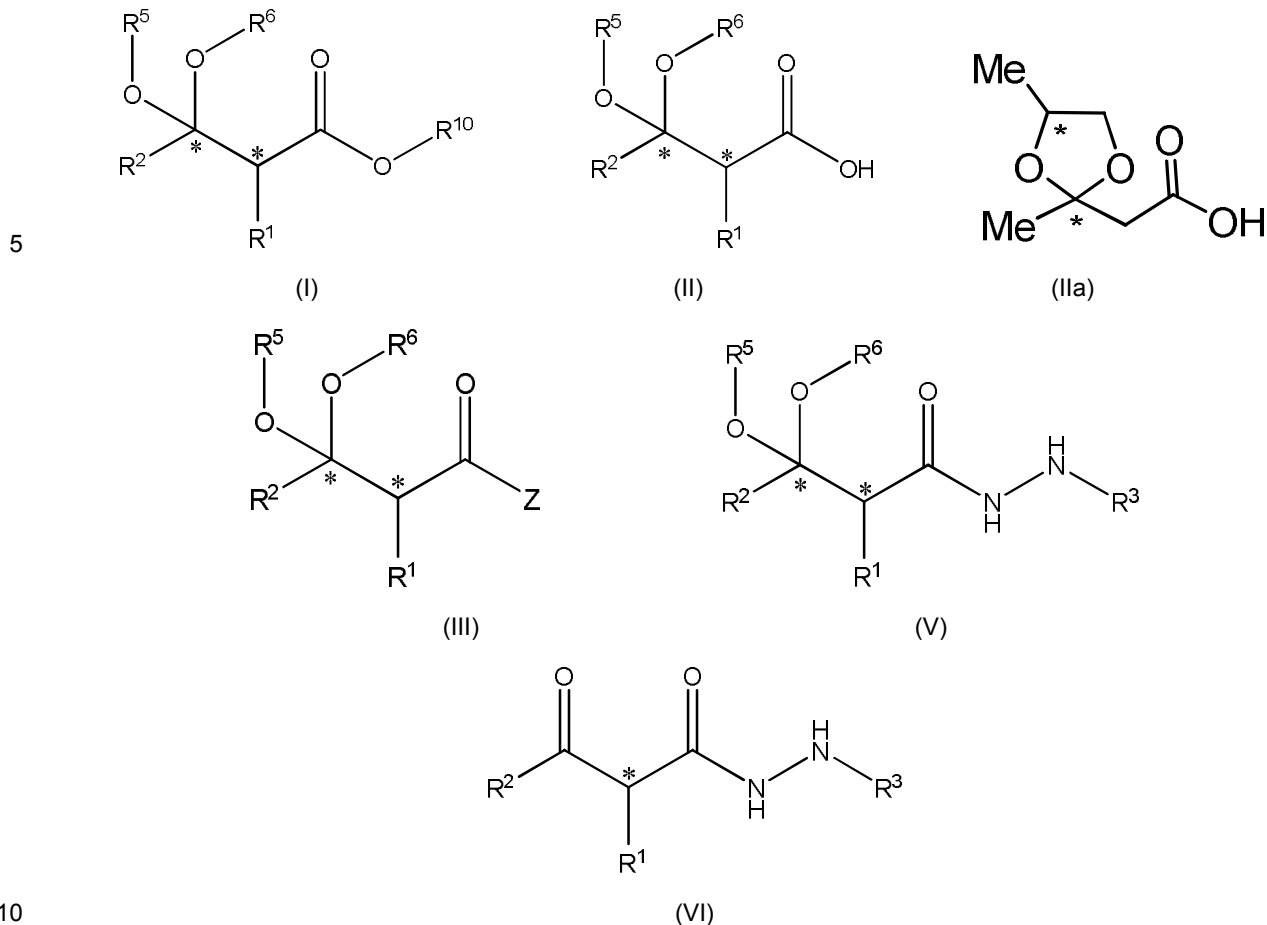
R⁵ y **R⁶** son, cada uno independientemente, C₃₋₇-alquilo; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno, polihaloC₁₋₆-alquilo, triC₁₋₆-alquilsililo, diC₁₋₆-alquilfenilsililo, C₁₋₆-alquildifenilsililo, triC₁₋₆-alquilsililC₁₋₆-alquilo, diC₁₋₆-alquilfenilsililC₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquildifenilsililC₁₋₆-alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está sustituido con un halógeno y un C₁₋₆-alquilo.

Otra realización de la presente invención se refiere al siguiente compuesto de fórmula (IIa), *per se*, una sal, o estereoisómero del mismo.



20 Los compuestos de fórmula (I), (II), (IIa), (III), (V) y (VI) pueden tener al menos un centro de quiralidad (indicado a continuación con un asterisco) y existen como formas estereoquímicamente isoméricas. El término "formas

estereoquímicamente isoméricas” tal como se utiliza en la presente invención, define todos los posibles compuestos formados con los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces, pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (I), (II), (IIa), (III), (V) y (VI) pueden poseer.



En cada uno de los compuestos representados anteriormente, el átomo de carbono sustituido con R^1 se convierte en un centro quiral cuando R^1 es C_{1-6} alquilo.

En referencia a los casos en los que se utiliza (R) o (S) para designar la configuración absoluta de un átomo quiral en un sustituyente, la designación se realiza teniendo en cuenta el compuesto completo y no el sustituyente de forma aislada.

A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de un compuesto comprende la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, que dichos compuestos pueden poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de la presente invención tanto en la forma pura como en formas mezcladas entre sí se pretende que estén comprendidas en el alcance de la presente invención.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios según se mencionan aquí se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, el término “estereoisoméricamente puro” se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de por lo menos un 80 % (es decir un mínimo de 90 % de un isómeros y un máximo de un 10 % de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100 % (es decir, 100 % de un isómero y ninguno del otro), más en particular, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico del 90 % hasta el 100 %, incluso más en particular que tiene un exceso estereoisomérico del 94 % hasta el 100 % y lo más en particular que tiene un exceso estereoisomérico del 97 % hasta el 100 %. Los términos “enantioméricamente puro” y “diastereoméricamente puro” deben entenderse de forma similar, pero con respecto al exceso enantiomérico y el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios de la presente invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos.

Algunos ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canforsulfónico. De forma alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivarse de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción tenga lugar de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante procesos estereoespecíficos de preparación. Estos procesos utilizarán de forma ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

En las reacciones respectivas mencionadas anteriormente, cada uno de los compuestos obtenidos, cuando es necesario, se pueden recoger de la mezcla de reacción según los procesos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando están presentes materiales insolubles, el compuesto deseado se puede obtener – después de eliminar los materiales insolubles mediante filtración – mediante la eliminación del disolvente, por ejemplo mediante la eliminación del disolvente a presión reducida y/o mediante la adición de agua al residuo y la extracción de la mezcla con un disolvente orgánico inmiscible en agua, tal como acetato de etilo, etc. Opcionalmente, el compuesto deseado se puede obtener después de secar sobre sulfato sódico anhidro, por ejemplo y posteriormente, si es necesario, mediante la purificación con cualquier proceso convencional, tal como recristalización, cromatografía en columna u otras técnicas.

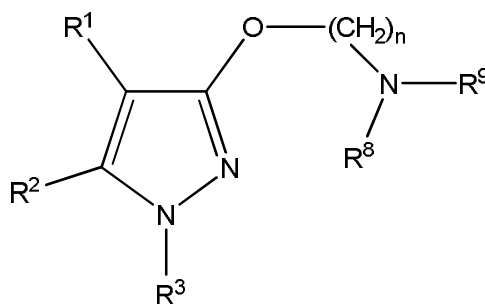
Entre los ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (VII) o (VIIa) según la presente invención se incluyen aquellos compuestos a los que se hace referencia en los ejemplos a continuación y las sales de los mismos.

Los diferentes compuestos comprendidos por las fórmulas (VII) u (VIIa) se pueden convertir entre sí siguiendo las reacciones de transformaciones del grupo funcional conocidas en la técnica. De manera adecuada, se obtienen con materiales de partida, es decir, compuestos de fórmula (I) y (IV) que ya comprenden los sustituyentes deseados R^1 , R^2 , o R^3 .

Los compuestos de las formulas de la presente invención se pueden convertir en las correspondientes formas N-óxido siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica de conversión de un nitrógeno trivalente en su forma N-óxido correspondiente. Las formas N-óxido de los presentes compuestos se entiende que comprenden los compuestos de fórmulas (VII) u (VIIa) en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan a los denominados N-óxidos. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo en general mediante la reacción del compuesto de fórmulas (VII) o (VIIa) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos inorgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos, tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halógeno, por ejemplo ácido 3-clorobenceno-carboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo terc-butil hidroperóxido. Algunos disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similar, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo, 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo, diclorometano y mezclas de dichos disolventes.

Debido a sus propiedades de procesabilidad favorables, tal como quedará claro a partir de los ejemplos, los compuestos de la presente invención son útiles como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X) tal como se definen anteriormente. En general, los compuestos de la presente invención son útiles en la preparación del compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, profármacos y solvatos de los mismos, que tienen actividad farmacológica contra el receptor sigma – un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central, que se dice que está relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opioides.

Por tanto, una realización de la presente invención se refiere a la utilización de compuestos de fórmula (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos, como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, profármacos y solvatos de los mismos, dicha preparación según el procedimiento o etapas descritas en la presente invención,



(X)

en la que,

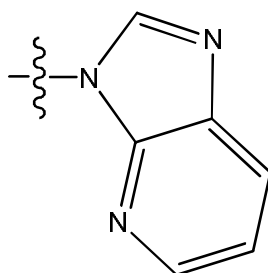
R^1 , R^2 y R^3 son tal como se han definido anteriormente;

n es 2, 3, o 4; y

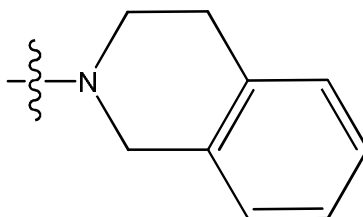
5 R^8 y R^9 son, cada uno independientemente, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi C_{1-6} alquilo, bencilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un morfolinilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo; tiomorfolinilo; piperacínilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilcarbonilo, o C_{1-6} alcoxicarbonilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con C_{1-6} alquilcarbonilo, fenilo, o 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con amino o C_{1-6} alquilcarboniloamino; pirazolínilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; o 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a la utilización de cualquiera de los compuestos de fórmulas (VI), (V), (III), (II), (IIa) y (I), una sal, o estereoisómero del mismo, cada uno independientemente, como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, isómeros, profármacos y solvatos de los mismos, tal como se hace referencia anteriormente.

El término 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo se refiere al siguiente grupo:



15 El término 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo se refiere al siguiente grupo:



20 El término "profármaco" tal como se utiliza a lo largo de este texto significa los derivados farmacológicamente aceptables tales como ésteres, amidas y fosfatos, de manera que el producto de biotransformación in vivo resultante del derivado es el fármaco activo tal como se define en los compuestos de fórmula (X). La referencia a Goodman y Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed., McGraw-Hill, Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", páginas 13-15) que describe profármacos en general se incorpora en la presente invención por referencia. Los profármacos tienen preferiblemente una solubilidad acuosa excelente, una mayor biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en inhibidores activos in vivo. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de manera que las modificaciones, mediante manipulación de rutina o in vivo, se separan al compuesto parental.

30 El término "solvato", cuando se refiere a los compuestos de fórmula (X), se refiere a aquellas formas en cristal de los compuestos de fórmula (X) que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas del disolvente. Dado que el agua es un disolvente, los solvatos también incluyen hidratos. El término "pseudopolimorfo" es sinónimo de solvato ya que se aplica a formas cristalinas polimórficas que tienen moléculas de disolvente incorporadas en sus estructuras de red. Algunos ejemplos de solvatos son hidratos y alcoholatos, tales como metanolatos o etanolatos.

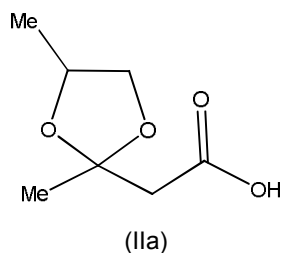
Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y varias realizaciones preferidas.

Ejemplos

- **Síntesis de los compuestos de fórmula (II)**

35 Como se muestra en los ejemplos 1 y 2, se prepararon dos compuestos diferentes de fórmula (II): ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético [es decir compuesto (IIa)], el cual fue usado en reacciones subsiguientes y ácido 3,3-dietoxipropanóico.

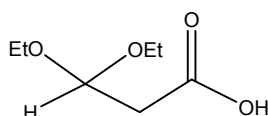
Ejemplo 1: preparación de ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético [compuesto (IIa)]



5 El ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético se obtuvo como un derivado a partir de la saponificación del éster 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo. La hidrólisis del 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo en medio alcalino se describe en diferentes publicaciones: a) Miranda et al., *Tetrahedron*, 1987, 143; b) Lelandais et al., *Can. J. Chem.*, 1983, 584; c) Oku et al., *J. Org. Chem.*, 1997, 2123. El ácido se obtuvo con rendimientos variables de 50-82 %.

10 Se mezclaron 3,6 g de 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo en una solución de 1,18 g (1,1 equiv.) de KOH en 8 ml de agua a temperatura ambiente con agitación magnética. Después de 4 h, se extrajo la capa acuosa básica con 5 ml de terc-butil metil éter, recuperando 257 mg (7 %) del material de partida. La fase acuosa se llevó a sequedad. El residuo se agitó en una mezcla con 2 ml de agua saturada en NaCl y 8 ml de CH₂Cl₂ con agitación vigorosa. Se añadió H₂SO₄ hasta conseguir un pH ácido. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron obteniendo 2,344 g del compuesto del título (82 % considerando el 7 % recuperado previamente).

Ejemplo 2: preparación del ácido 3,3-dietoxipropanoico

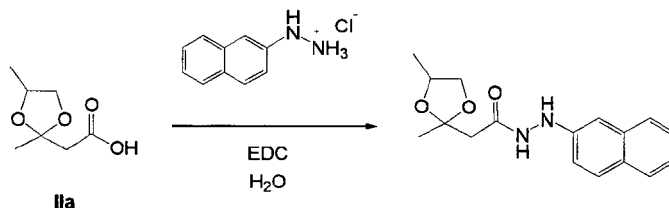


Ref. F. Zaragoza et al, *J. Med. Chem.*, 2005, 48(1), 306.

20 A un matraz de fondo redondo de 250 ml con agitación magnética que contenía 3,3-dietoxipropanoato de etilo (20,0 g, 102,0 mmol, aceite incoloro, 97 %), se añadió una solución previamente preparada de NaOH (5,23 g, 131,0 mmol) en H₂O (30 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo (100 °C) durante 1 hora. Después de permitir que templara, la mezcla se acidificó con HCl al 37 % y se extrajo con AcOEt, 8x 20 ml. La fase orgánica resultante se lavó con 1 x 20 ml de NaCl saturada, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El aceite obtenido se confirmó que corresponde con el compuesto del título (15,9 g, 98,0 mmol, 96 %).

25 • **Síntesis del compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida vía etapa a1)**

Ejemplo 3: preparación del compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida usando EDC

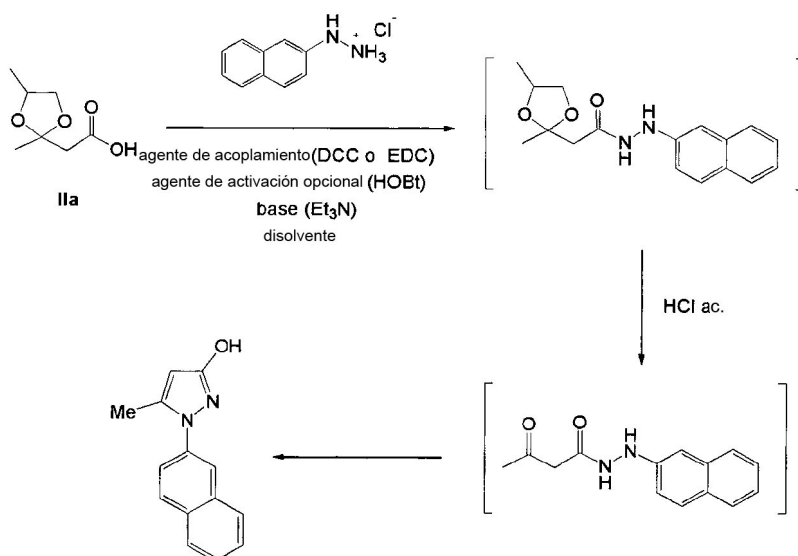


30 Una solución de EDC (1,307 g, 6,82 mmol) en 10 ml de agua se añadió a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftaleno-2-ilhidrazina (1,236 g, 6,35 mmol) y el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (1,072 g, 6,69 mmol) en 30 ml de agua. Después de 15 minutos la mezcla de reacción se filtró y la solución se lavó con 40 ml de HCl 10⁻³ M y a continuación 40 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y después de la filtración el disolvente se evaporó a sequedad. Los correspondientes 0,705 g (37 %) de la hidrazida del título se obtuvieron. La ciclación no se llevó a cabo.

35

• **Síntesis del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol vía etapa a1)**

El siguiente esquema de reacción muestra las transformaciones químicas que tienen lugar en los ejemplos 4-21.



Ejemplo 4: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol con DCC

Se añadió una solución de diciclohexilcarbodiimida (DCC, 1,629 g, 7,91 mmol, 1,07 equiv.) en 14 ml de cloruro de metileno anhidro a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (1,434 g, 7,37 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético (1,242 g, 7,75 mmol, 1,05 equiv.) y trietilamina (1070 μl , 7,75 mmol, 1,05 equiv.) en 10 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de 20 minutos se consideró que la reacción se había completado. El sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 40 ml de HCl 10^{-3} M y a continuación con 40 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 100 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (2 ml de HCl concentrado en 5 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta $\text{pH} \approx 14$ con NaOH 2 M obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta $\text{pH} \approx 7$. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 1,334 g (81 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 98:2.

Ejemplo 5: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (1,644 g, 7,95 mmol) en 8 ml de MeOH a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (1,406 g, 7,22 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (1,273 g, 7,95 mmol) y trietilamina (1050 μl , 7,59 mmol) en 6 ml de MeOH. Después de 20 minutos se consideró que la reacción se había completado. Se filtró y se llevó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 100 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (2 ml de HCl concentrado en 5 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta $\text{pH} \approx 14$ con NaOH 2 M obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta $\text{pH} \approx 7$. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 0,894 g (55 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 6: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (8,098 g, 39,25 mmol, 1,1 equiv.) en 15 ml de cloruro de metileno anhidro a una

suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (6,944 g, 35,67 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (6,282 g, 39,22 mmol, 1,1 equiv.) y trietilamina (5,2 ml, 37,46 mmol, 1,05 equiv.) en 35 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de 20 minutos se consideró que la reacción se había completado. El sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 80 ml HCl 10^{-3} M y a continuación con 80 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 200 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (4 ml de HCl concentrado en 10 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 5,488 g (69 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 7: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (8,122 g, 39,36 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de cloruro de metileno a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (6,942 g, 35,67 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (6,575 g, 41,05 mmol, 1,15 equiv.) y trietilamina (5,4 ml, 39,24 mmol, 1,1 equiv.) en 40 ml de cloruro de metileno. Después de 60 minutos se consideró que la reacción se había completado. El sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 80 ml de HCl 10^{-3} M y a continuación con 80 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 200 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (4 ml de HCl concentrado en 10 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 4 M (\approx 20 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 8,9 g (>100 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Lavados: se calentó una suspensión del crudo sólido (8,9 g) a reflujo durante 1 hora en 50 ml de MeOH. Se filtró en frío. El sólido se lavó con 20 ml de MeOH frío produciendo 5,321 g (56 %) del compuesto del título.

Ejemplo 8: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió lentamente una mezcla de DCC (5,906 g, 28,62 mmol, 1,1 equiv.) y el compuesto de fórmula (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,317 g, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 25 ml de cloruro de metileno a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,999 g, 25,69 mmol) y trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 50 ml de cloruro de metileno. Después de 60 minutos el sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 80 ml de HCl 10^{-3} M y a continuación con 80 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 3,223 g (56 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Lavados: se calentó una suspensión del crudo sólido (3,101 g) a reflujo durante 1 h en 30 ml de MeOH. Se filtró en frío. El sólido se lavó con 10 ml de MeOH frío produciendo 2,183 g (38 %) del compuesto del título.

Ejemplo 9: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (5,861 g, 28,41 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de tolueno a una suspensión densa del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,993 g, 25,69 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,588 g, 28,64 mmol, 1,10 equiv.) y trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 25 ml de tolueno. Después de 60 minutos el sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 80 ml de HCl 10^{-3} M y a continuación con 80 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 5,032 g (56 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 10: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (5,844 g, 28,32 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de THF a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,004 g, 25,71 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,330 g, 27,03 mmol, 1,05 equiv.) y trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 40 ml de THF. Después de 100 minutos el sólido se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 4,729 g (82 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Lavados: se calentó una suspensión del crudo sólido (4,589 g) a reflujo durante 30 minutos en 10 ml de acetato de etilo. Se filtró en frío. El sólido se lavó con 6 ml de acetato de etilo frío produciendo 3,041 g (53 %) del compuesto del título.

Ejemplo 11: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (5,823 g, 28,22 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de AcOEt a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,988 g, 25,62 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,352 g, 27,17 mmol, 1,05 equiv.) y trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 40 ml de AcOEt. Después de 60 minutos se filtró el sólido y a continuación se lavó el crudo con 60 ml de HCl 10^{-3} M y a continuación con 60 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 3,614 g (62 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 12: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

Se añadió una solución de DCC (5,842 g, 28,31 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de CH_3CN a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,994 g, 25,65 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-

(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,354 g, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) y trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) en 40 ml de CH₃CN. Después de 60 minutos el sólido se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad, para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

5 El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 3,791 g (66 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

Ejemplo 13: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC

15 Se añadió una solución de DCC (5,542 g, 26,86 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de isopropanol a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,720 g, 24,25 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,095 g, 25,57 mmol, 1,05 equiv.) y trietilamina (3,5 ml, 25,46 mmol, 1,05 equiv.) en 40 ml de CH₃CN. Después de 60 minutos el sólido se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

20 El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 2,587 g (48 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título.

30 **Ejemplo 14: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC**

Sobre una solución del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (8,68 kg, 54,2 mol) en cloruro de metileno (35 l), trietilamina (5,7 kg, 56,6 mol), el compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (10,5 kg, 53,9 mol) y una solución de dicitclohexilcarbodiimida (11,3 kg, 55,0 mol) en cloruro de metileno (13 l) se añadieron. Se puso a reflujo hasta que se alcanzó el control de la reacción adecuado, se enfrió a temperatura ambiente y el sólido en suspensión se filtró, se lavó con cloruro de metileno (10,5 l). El cloruro de metileno se destiló y el compuesto obtenido de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida se disolvió en metanol (157 l) y se añadieron HCl al 35 % (6,3 l) y agua (19 l). La mezcla se puso a reflujo por una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. El metanol se destiló, se añadió agua (42 l) y la solución se lavó con cloruro de metileno a pH básico. La capa orgánica se separó y la capa acuosa de pH se ajustó a 6. El sólido precipitado se centrifugó, se lavó con agua (15 l) y se suspendió en acetato de etilo (37 l). Se centrifugó, se lavó con acetato de etilo (5 l) y se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 8,7 kg de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol (rendimiento 72 %). No se detectó isómero.

45 **Ejemplo 15: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt**

50 Se añadió una solución de DCC (5,853 g, 28,37 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de tolueno a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,999 g, 25,69 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,351 g, 27,16 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (201 mg, 1,31 mmol) en 40 ml de tolueno. La reacción se mantuvo a 0 °C durante una hora. Después de 60 minutos el sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 60 ml de HCl 10⁻³ M y 60 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y finalmente el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

55 El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml)

obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 4,086 g (71 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 16: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt

Se añadió una solución de DCC (5,830 g, 28,26 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de tolueno a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,012 g, 25,75 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,329 g, 27,03 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) y HOBt (201 mg, 1,31 mmol) en 40 ml de tolueno. La reacción se mantuvo a 0 °C durante dos horas. Después de 60 minutos el sólido se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 4,495 (78 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 17: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt

Se añadió una solución de DCC (17,526 g, 84,94 mmol, 1,1 equiv.) en 60 ml de tolueno a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (14,991 g, 77,01 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (13,016 g, 81,26 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (11,2 ml, 80,91 mmol, 1,05 equiv.) y HOBt (593 mg, 3,87 mmol) en 120 ml de tolueno. La reacción se mantuvo a 0 °C durante una hora y 15 minutos. Después de 60 minutos el sólido se filtró y a continuación se lavó el crudo con 180 ml de HCl 10^{-3} M y 180 ml de agua. Finalmente el disolvente de la fase orgánica se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 250 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (9 ml de HCl concentrado en 21 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 14,020 g (81 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 18: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt

Se añadió una solución de DCC (5,859 g, 28,40 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,007 g, 25,72 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,331 g, 27,04 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) y HOBt (199 mg, 1,30 mmol) en 40 ml de CH_2Cl_2 . La reacción se mantuvo a 0 °C durante una hora. Después de 60 minutos el sólido se filtró, a continuación se lavó el filtrado con 60 ml de HCl 10^{-3} M y 60 ml de agua y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . Finalmente el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a

continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 5,136 g (89 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

5 **Ejemplo 19: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando DCC y HOBt**

10 Se añadió una solución de DCC (5,830 g, 28,26 mmol, 1,1 equiv.) en 20 ml de MeOH a 0 °C a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,006 g, 25,72 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,337 g, 27,08 mmol, 1,05 equiv.), trietilamina (3,7 ml, 26,97 mmol, 1,05 equiv.) y HOBt (197 mg, 1,28 mmol) en 40 ml de MeOH. La reacción se mantuvo a 0 °C durante una hora. Después de 60 minutos el sólido se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

15 El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 2,248 g (39 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

20 **Ejemplo 20: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando EDC**

25 Se añadió una solución de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC, 1,439 g, 7,51 mmol) en 14 ml de cloruro de metileno anhidro a una suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (1,357 g, 6,99 mmol), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (1,179 g, 7,36 mmol) y trietilamina (1020 μ l, 7,36 mmol) en 6 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de 15 minutos se lavó la solución con 40 ml de HCl 10^{-3} M y a continuación 40 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

30 El crudo seco se disolvió en 100 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (2 ml de HCl concentrado en 5 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH (hasta \approx 10-15 ml). Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró, se descartó el sólido y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 1,301 g (83 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

35 **Ejemplo 21: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando EDC**

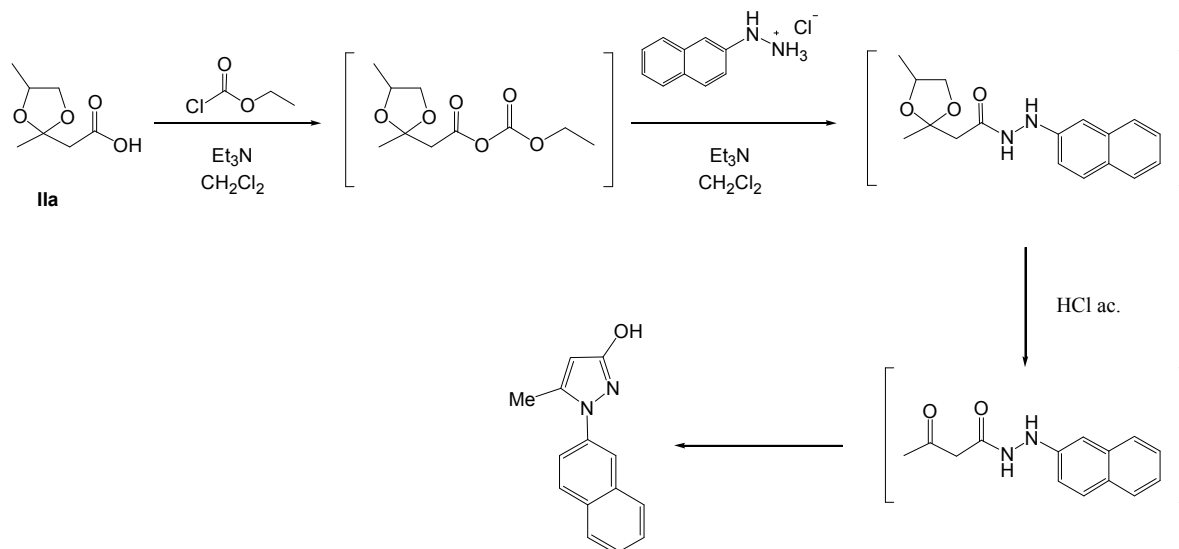
40 Se añadió una solución de EDC (5,041 g, 26,30 mmol, 1,16 equiv.) en 15 ml de cloruro de metileno a una suspensión a 0 °C del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (4,414 g, 22,68 mmol, 1 equiv.), el compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,030 g, 25,16 mmol, 1,1 equiv.) y trietilamina (3,5 ml, 24,95 mmol, 1,1 equiv.) en 35 ml de cloruro de metileno anhidro. Después de 15 minutos la mezcla de reacción se lavó con 80 ml de HCl 10^{-3} M y a continuación 80 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y después de filtrar el disolvente, se evaporó a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

45 El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH (hasta \approx 10-15 ml). Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 4 M obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró, se descartó el sólido y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 4,613 g (91 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-

ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

• **Síntesis del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol vía etapa a2)**

El siguiente esquema de reacción muestra las transformaciones químicas que tienen lugar en los ejemplos 22-23.



Ejemplo 22: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol mediante anhídridos mezclados de fórmula (III)

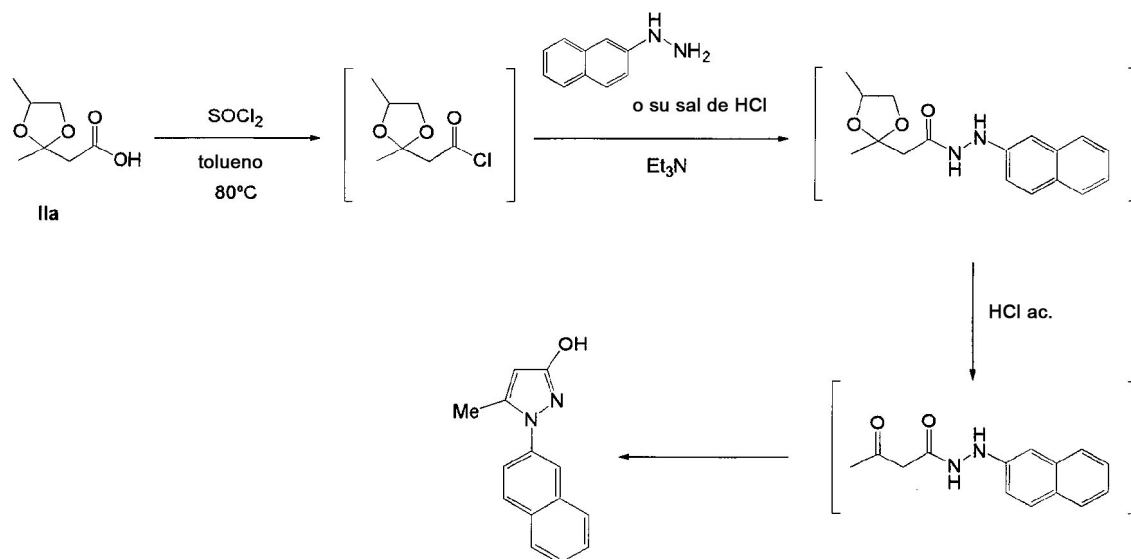
5 Sobre una solución del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (4,320 g, 26,97 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 , se añadió cloroformiato de etilo (2,5 ml, 25,75 mmol) a 0 °C. Manteniendo la temperatura a 0 °C se añadió lentamente Et_3N anhidro (3,9 ml, 28,26 mmol) para obtener el compuesto de fórmula (III) anhídrido etil carbónico del ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético. Después de 20 minutos de agitación, se añadió una
10 suspensión del compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,007 g, 25,69 mmol) y Et_3N (3,9 ml, 28,26 mmol) en 35 ml de CH_2Cl_2 anhidro a temperatura ambiente sobre el anhídrido mezclado. Después de 3 horas se evaporó el disolvente para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

15 El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) y la reacción se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH. Este crudo evaporado se basificó hasta $\text{pH} \approx 14$ con NaOH 2 M (≈ 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró, se descartó el sólido y el filtrado obtenido de esta manera
20 se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta $\text{pH} \approx 7$. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 5,612 g (97 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título según RMN de ^1H . La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 98:2.

Ejemplo 23: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol mediante anhídridos mezclados de fórmula (III)

25 Sobre una solución del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético (3,06 kg, 19,1 mol) en cloruro de metileno (27,5 l), se añadieron trietilamina (4,1 kg, 40,1 mol) y cloroformiato de etilo (2,0 kg, 18,7 mol) a 0/5 °C para obtener el compuesto de fórmula (III) anhídrido etil carbónico del ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético. El compuesto de fórmula (IV) clorhidrato de naftaleno-2-ilhidrazina (3,69 kg, 20,0 mol) se añadió y agitó a temperatura ambiente hasta alcanzar el control adecuado de la reacción. El cloruro de metileno se destiló y el compuesto
30 obtenido de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida se disolvió en metanol (44 l) y se añadieron HCl al 35 % (2,2 l) y agua (6,5 l). La mezcla se puso a reflujo durante una hora para hidrolizar el grupo cetal, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. El metanol se destiló, se añadió agua (15 l) y la solución se lavó con cloruro de metileno a pH básico. La fase orgánica se descartó y el pH de la fase acuosa se ajustó a 6. El sólido precipitado se centrifugó, se lavó con agua (7,5 l) y se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 3,7 kg of 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol (rendimiento 86 %).

El siguiente esquema de reacción muestra las transformaciones químicas que tienen lugar en los ejemplos 24-25.



Ejemplo 24: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol utilizando cloruro de ácido de fórmula (III)

5 Se disolvió una cantidad del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (1,043 g, 6,51 mmol) en 20 ml de tolueno. Con agitación, se añadió cloruro de tionilo (550 μ l, 7,49 mmol, 1,15 equiv.) y la solución se calentó a 80 °C durante 2 h 15 min. Después de este periodo de tiempo, la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se redujo a la mitad el volumen de tolueno mediante destilación, obteniendo así el compuesto de fórmula (III) anhídrido etil carbónico del ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético.

10 Esta solución de cloruro de ácido en tolueno se canuló sobre una solución del compuesto de fórmula (IV) naftalen-2-il hidrazina (base libre, 1,072 g, 6,84 mmol) y Et₃N (1350 μ l, 9,76 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno en un baño de hielo. Una vez se añadió cloruro de ácido se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de este periodo de tiempo, la mezcla de reacción se concentró a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

15 El crudo seco se disolvió en 100 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (2 ml de HCl concentrado en 5 ml de agua) para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante una hora y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación, se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH (hasta \approx 10-15 ml). Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 1,126 g (77 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 97:3.

25 **Ejemplo 25: preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol a través de cloruro de ácido de fórmula (III)**

30 Se disolvió una cantidad del compuesto (IIa) ácido 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acético (5,575 g, 34,77 mmol, 1,35 equiv.) en 50 ml de tolueno. Con agitación, se añadió cloruro de tionilo (2,5 ml, 34,77 mmol, 1,35 equiv.) y la solución se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de este periodo de tiempo, la solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se redujo a la mitad el volumen de tolueno mediante destilación, obteniendo así una solución del compuesto de fórmula (III) cloruro de 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)acético.

35 Esta solución de cloruro de ácido en tolueno se canuló sobre una solución del compuesto (IV) clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (5,001 g, 25,69 mmol) y se añadió gota a gota Et₃N (10,1 ml, 72,7 mmol) en 20 ml de tolueno en un baño de hielo. Una vez se añadió cloruro de ácido se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este periodo de tiempo, la fase orgánica se lavó con 80 ml de agua y se secó sobre MgSO₄ y se filtró y se concentró a continuación a sequedad para obtener el compuesto de fórmula (V) 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il)-N'-(naftalen-2-il)acetohidrazida.

El crudo seco se disolvió en 130 ml de MeOH. Se añadió una solución de HCl en agua (3 ml de HCl concentrado en 7 ml de agua) para hidrolizar el grupo cetil, obteniendo así el compuesto de fórmula (VI) N'-(naftalen-2-il)-3-

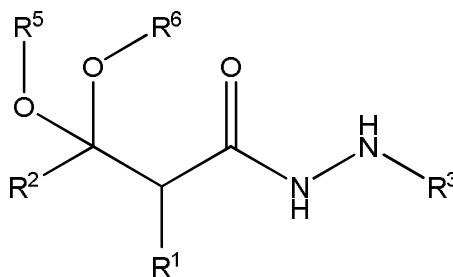
oxobutanohidrazida el cual se cicla posteriormente. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante una hora y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. A continuación se concentró el crudo en un rotavapor para reducir lo máximo posible el volumen de MeOH (hasta \approx 10-15 ml). Este crudo evaporado se basificó hasta pH \approx 14 con NaOH 2 M (\approx 40 ml) obteniéndose un precipitado. El crudo basificado se filtró y el filtrado obtenido de esta manera se acidificó con AcOH diluido (1:5 con agua) hasta pH \approx 7. Durante la neutralización se observó un nuevo precipitado, el cual se filtró a continuación y se secó en un desecador. Se obtuvieron 3,738 g (65 %) de un sólido correspondiente al compuesto del título. La proporción isomérica obtenida para [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] fue 99,5:0,5.

Ejemplo 26 (Comparativo): adaptación del proceso por Ueda et al. 1982 para la preparación del compuesto de fórmula (VII)/(VIIa) 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol

Se mezclaron clorhidrato de naftalen-2-il hidrazina (30 g) y NaOMe (20,85 g) en tolueno (300 ml) y se calentaron hasta 80/85 °C. Se añadió 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo (30,6 ml) y se mantuvo durante 90 min. Se añadieron 2-(2,4-dimetil-1,3-dioxolan-2-il) acetato de etilo (8,2 ml) y NaOMe (2,5 g) y se mantuvieron durante 2 h. Se añadió NaOMe (1,7 g) y se mantuvo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (450 ml) y el pH se ajustó a 6-8 con HCl acuoso. La fase orgánica se concentró a sequedad al vacío y se añadieron metanol (450 ml), HCl al 35 % (18 ml) y agua (54 ml). La mezcla se calentó hasta reflujo durante 90 minutos y se concentró al vacío hasta un volumen final de 165 ml. Se añadieron agua (120 ml) y CH₂Cl₂ (120 ml) y el pH se ajustó a 12,2-12,7 (basificado con NaOH al 25 %). Se descartó la fase orgánica superior y se ajustó el pH de la fase acuosa inferior a 5,0-7,0 con ácido acético al 80 %. El sólido se filtró, se lavó con agua (45 ml) y se mezcló en acetato de etilo (102 ml) 2 h a 20/25 °C. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (15 ml) y se secó para producir 20,24 g (46 %) de una mezcla [5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ol] : [3-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-5-ol] (80:20).

REIVINDICACIONES

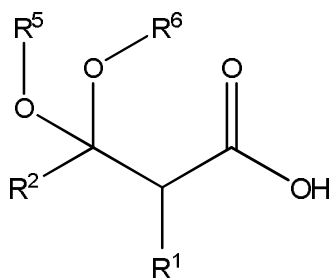
1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (V),



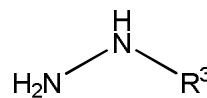
(V)

5 comprendiendo dicho proceso la etapa de:

a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento;



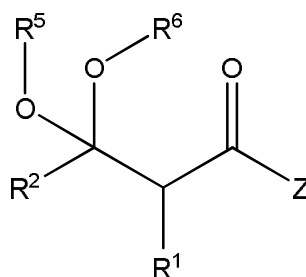
(II)



(IV)

10

a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,



(III)

15 donde en cada uno de los compuestos de fórmula (II), (III), (IV) y (V), donde sea aplicable,

R¹ es hidrógeno o C₁₋₆alquilo;

R² es hidrógeno, C₁₋₆alquilo, o fenilo;

R³ es naftilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C₁₋₆alcoxi;

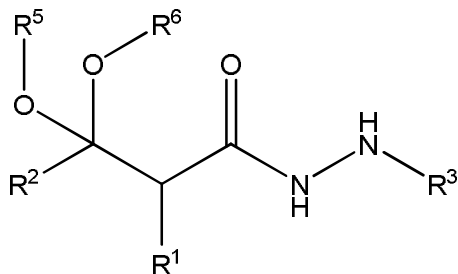
20 **R⁵** y **R⁶** son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, -C(=O)-C₁₋₆alquilo, fenilo, bencilo opcionalmente sustituido con nitro; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, polihaloC₁₋₆alquilo, triC₁₋₆alquilsililo, diC₁₋₆alquilfenilsililo, C₁₋₆alquildifenilsililo, triC₁₋₆alquilsililC₁₋₆alquilo, diC₁₋₆alquilfenilsililC₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquildifenilsililC₁₋₆alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C₁₋₆alquilo;

25

Z representa halógeno, -O-CO-R⁷, o -O-CO-OR⁷; y

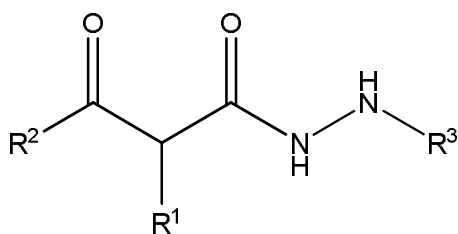
R^7 es C_{1-4} alquilo, arilo opcionalmente sustituido o bencilo.

2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) se separa posteriormente en un disolvente adecuado;



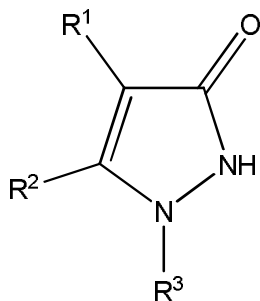
5 (V)

formando de este modo el compuesto de fórmula (VI),

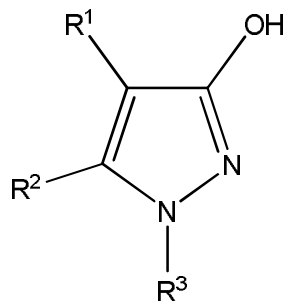


(VI)

10 y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos;



(VII)



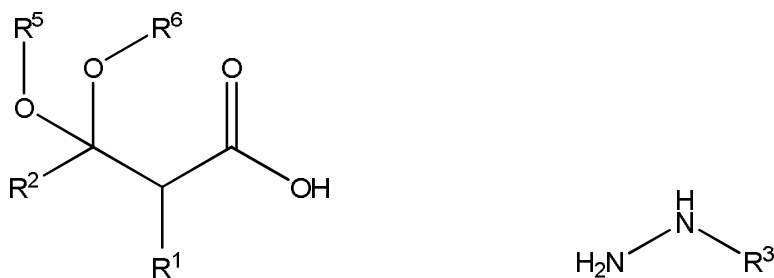
(VIIa)

donde en cada uno de los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII) y (VIIa),

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 son tal como se definen en la reivindicación 1.

15 3. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos, tal como se definen en la reivindicación 2, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

a1) acoplar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado, en presencia de un agente de acoplamiento y opcionalmente en presencia de un agente desactivador del agente de acoplamiento,

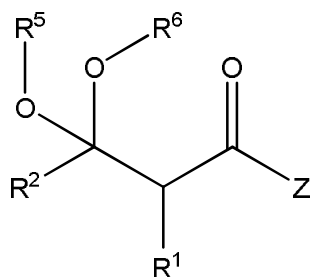


(II)

(IV)

o

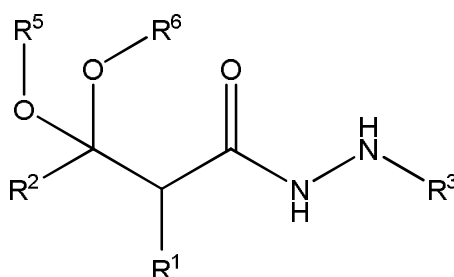
a2) convertir un compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (III) con un agente activador y acoplar dicho compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado,



5

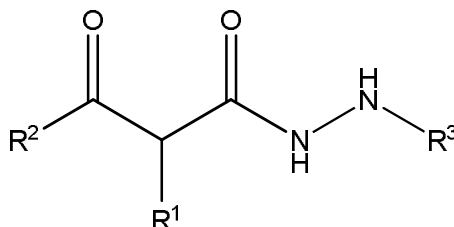
(III)

obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (V),



(V)

10 seguido de la separación, en la misma mezcla de reacción, del grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) en un disolvente adecuado, formando de este modo el compuesto de fórmula (VI),



(VI)

15 y permitiendo la ciclación del compuesto de fórmula (VI), obteniendo de este modo el compuesto de fórmula (VII), un tautómero (VIIa) y sales de los mismos; donde en cada uno de los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII) y (VIIa),

R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷ y Z son tal como se definen en las reivindicaciones 1 o 2.

4. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto de fórmula (IV) se obtiene mediante la reacción de una sal del compuesto de fórmula (IV) con una base.

20 5. El proceso según la reivindicación 4, donde la reacción de una sal del compuesto de fórmula (IV) con una base se realiza en la misma mezcla de reacción de las reivindicaciones 1-3.

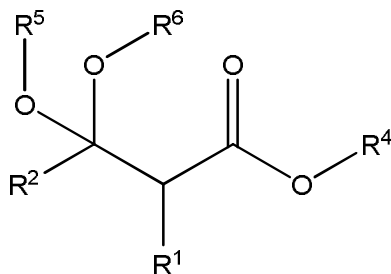
6. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el agente de acoplamiento en la etapa a1) es una carbodiimida, preferiblemente dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), o N-etil-N'-[(3dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC).

25 7. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agente activador del agente de acoplamiento en la etapa a1) se selecciona entre 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP).

8. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el agente activador en la etapa a2) se selecciona entre un agente halogenante, haluro de C₁₋₄alquil ácido, haluro de aril ácido opcionalmente sustituido,

haluro de bencil ácido, haloformiato de C₁₋₄alquilo, haloformiato de arilo opcionalmente sustituido y haloformiato de bencilo.

9. El proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante la separación de R⁴ del compuesto de fórmula (I),



5

(I)

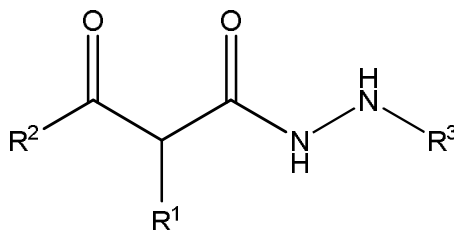
donde en el compuesto de fórmula (I),

R¹, R², R⁵ y R⁶ son tal como se definen en la reivindicación 1; y

R⁴ es C₁₋₆alquilo, arilo opcionalmente sustituido o bencilo.

10. El proceso según la reivindicación 2 o 3, donde la separación del grupo cetal o acetal del compuesto de fórmula (V) se realiza mediante tratamiento ácido en un medio acuoso, un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.

11. Un compuesto de fórmula (VI), una sal, o estereoisómero del mismo,

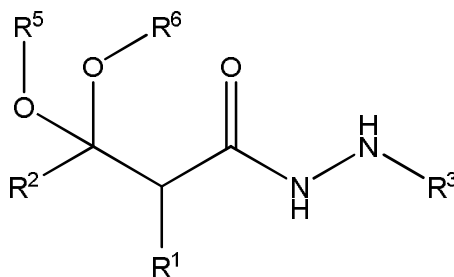


(VI)

15 donde,

R¹, R² y R³ son tal como se definen en la reivindicación 1.

12. Un compuesto de fórmula (V), una sal, o estereoisómero del mismo,



(V)

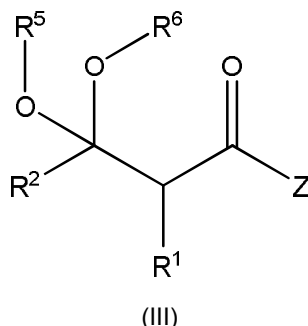
20 donde,

R¹, R² y R³ son tal como se definen en la reivindicación 1; y

R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, polihaloC₁₋₆alquilo, acetilo, fenilo, bencilo, 2-nitrobencilo; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alqueno, haloC₁₋₆alquilo, trimetilsililo, trimetilsililmetilo, fenilo, 2-nitrofenilo, 4-metoxifenilo, 2-piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C₁₋₆alquilo.

25

13. Un compuesto de fórmula (III), una sal, o estereoisómero del mismo,



donde,

5 R^1 es hidrógeno o C_{1-6} alquilo;

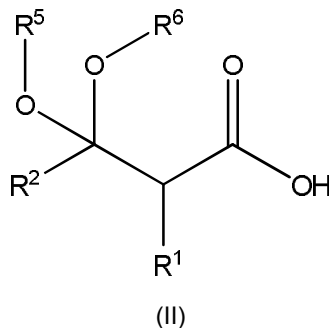
R^2 es hidrógeno, C_{1-6} alquilo, o fenilo;

10 R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, etilo, butilo, o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, polihalo C_{1-6} alquilo, tri C_{1-6} alquilsililo, di C_{1-6} alquilfenilsililo, C_{1-6} alquildifenilsililo, tri C_{1-6} alquilsilil C_{1-6} alquilo, di C_{1-6} alquilfenilsilil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquildifenilsilil C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre halógeno y C_{1-6} alquilo;

Z representa halógeno, $-O-CO-R^7$, o $-O-CO-OR^7$; y

R^7 es C_{1-4} alquilo, arilo opcionalmente sustituido o bencilo.

15 14. Un compuesto de fórmula (II), una sal, o un estereoisómero del mismo,



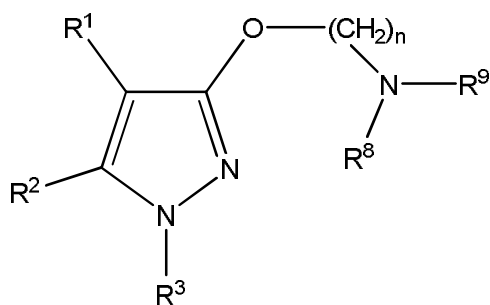
donde

R^1 es hidrógeno;

20 R^2 es metilo;

25 R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, C_{3-7} alquilo; o junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado entre halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueno, polihalo C_{1-6} alquilo, tri C_{1-6} alquilsililo, di C_{1-6} alquilfenilsililo, C_{1-6} alquildifenilsililo, tri C_{1-6} alquilsilil C_{1-6} alquilo, di C_{1-6} alquilfenilsilil C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquildifenilsilil C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido con nitro o metoxi, y piridilo; o el anillo heterocíclico de 4-7 miembros está sustituido con un halógeno y un C_{1-6} alquilo.

15. Utilización de un compuesto de fórmula (VI), (V), (III), (II), (I), una sal, o estereoisómero del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 9, 11-14, según sea aplicable, como intermedio en la preparación del compuesto de fórmula (X),



donde,

R¹, R² y R³ son tal como se definen en la reivindicación 1;

5 **n** es 2, 3, o 4; y

R⁸ y R⁹ son, cada uno independientemente, C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alcoxiC₁₋₆alquilo, bencilo, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un morfolinilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo; tiomorfolinilo; piperacínilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquilcarbonilo, o C₁₋₆alcoxycarbonilo; piperidinilo opcionalmente sustituido con C₁₋₆alquilcarbonilo, fenilo, o 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo; pirrolidinilo opcionalmente sustituido con amino o C₁₋₆alquilcarbonilamino; pirazolinilo; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo; o 3H-imidazo[4,5-b]piridinilo.

10