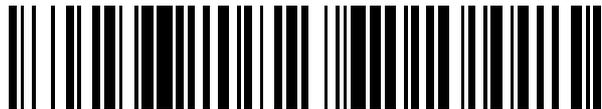


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 759**

51 Int. Cl.:

C07D 231/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2009 E 09735117 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2279175**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de intermedios naftalen-2-il-pirazol-3-ona útiles en la síntesis de inhibidores de receptores sigma**

30 Prioridad:

25.04.2008 EP 08384006

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

03.09.2015

73 Titular/es:

**LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. (100.0%)
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**TORRENS JOVER, ANTONI;
CORBERA ARJONA, JORDI y
CUBERES-ALTISENT, MARÍA ROSA**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 544 759 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

Procedimiento para la preparación de intermedios naftalen-2-il-pirazol-3-ona útiles en la síntesis de inhibidores de receptores sigma

5 **Campo de la invención**

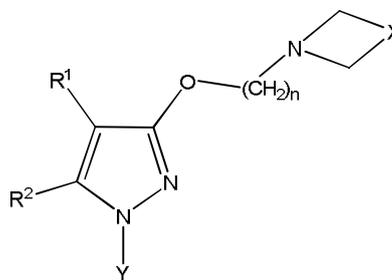
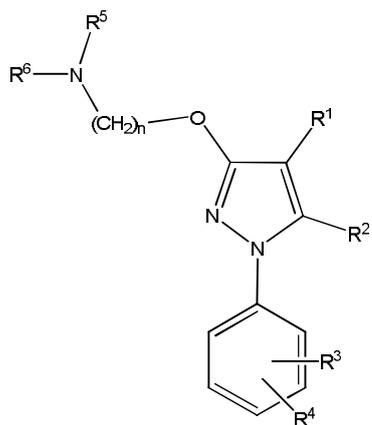
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar intermedios naftalen-2-il-pirazol-3-ona, tautómeros, y sales de los mismos, a intermedios nuevos, y al uso de los intermedios en la preparación de inhibidores de los receptores sigma.

10 **Antecedentes de la invención**

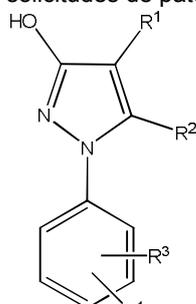
Los trastornos psiquiátricos y neurológicos se encuentran entre las enfermedades y condiciones más graves y crónicas. Estos trastornos también son extremadamente difíciles de tratar de manera eficaz debido a la multiplicidad de los síntomas y etiologías.

15 Entre el arsenal terapéutico para combatir estos trastornos psiquiátricos y neurológicos, se han encontrado inhibidores de receptores sigma que son útiles en el tratamiento de la psicosis y los trastornos del movimiento, tales como la distonía y la disquinesia tardía, y alternaciones 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).

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



Estos compuestos se pueden preparar según los esquemas de rutas descritas en WO2006021462 y WO2007098953. De particular interés son los intermedios representados por la fórmula (II) en dichas solicitudes de patentes:



donde R³ y R⁴, junto con el anillo de fenilo al que se unen forman un anillo naftilo.

Según las rutas presentadas en las solicitudes de patente mencionadas, estos intermedios se pueden preparar mediante la reacción de un derivado de acetohidracida con un acetoacetato de etilo; mediante
35 la reacción de un derivado de hidrazina 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 etoxi-acrílico reacciona con ácido mineral concentrado.

C. Venturello y R. D'Aloisio, *Synthesis* 1979, describen un procedimiento para sintetizar 2-arilazo-2,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrofuranos, que son intermedios útiles en la síntesis de 1-aril-5-metil-3-pirazolonas. En dicho procedimiento, los 1-aril-5-metil-3-oxo-2,3-dihidropirazoles (5) se preparan según el método A mediante la adición a ácido clorhídrico concentrado mientras se procura que la temperatura de la mezcla no supera los 30°C. En el método B, se disuelve 2-arilazo-2,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidrofurano (3) en una mezcla de ácido acético/ácido clorhídrico concentrado (12.5:1 v/v; 10 ml), manteniendo la solución a 25-50°C.

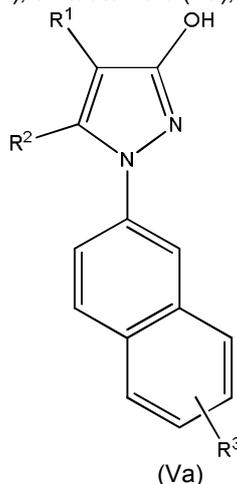
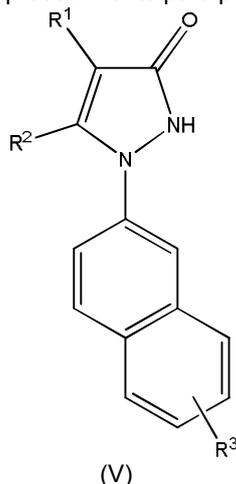
En los métodos proporcionados por Venturello et al., los derivados de arilo de ejemplo están todos limitados a compuestos que contienen fenilo. Los anillos de fenilo y naftilo tienen una reactividad diferente debido a una diferencia en la energía de π -estabilización de los anillos aromáticos. Además, el radical de naftilo introduce un mayor impedimento estérico que el radical de fenilo. Además, estos métodos están ideados para un ambiente de laboratorio, y no se han confirmado para un procedimiento escalable.

Durante el desarrollo farmacéutico, se buscan procedimientos optimizados para sintetizar moléculas tales como intermedios o productos finales. El aumento de los rendimientos, la pureza, la simplificación de las rutas, y la disposición de procedimientos escalables están entre los objetivos para los investigadores químicos. Frecuentemente, los químicos se ven desafiados por la búsqueda de un equilibrio entre un procedimiento escalable y una pureza o rendimiento suficientes. El uso de condiciones no demasiado extremas durante el procedimiento, así como el uso de reactivos no tóxicos, es parte de la ecuación que los químicos necesitan resolver.

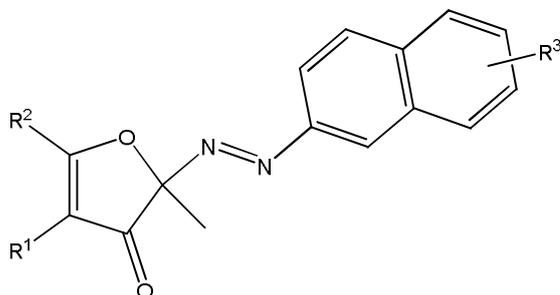
Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de intermedios naftalen-2-il-pirazol-3-ona, cuyo procedimiento puede mejorar por lo menos uno o más de los siguientes parámetros relacionados con el procedimiento, es decir, la pureza, el rendimiento, la simplificación de la ruta sintética, el uso de condiciones asequibles, el uso de condiciones aptas para el medio ambiente, el uso de reactivos no tóxicos, o la procesabilidad mejorada de los reactivos o los productos intermedios finales.

Descripción resumida de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un intermedio en la síntesis de compuestos que contienen pirazol útiles en la terapia del dolor, en particular se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), y sales de los mismos,



en el que un compuesto de fórmula (IV) se somete a condiciones ácidas a una temperatura entre 15 y 80°C,



(IV)

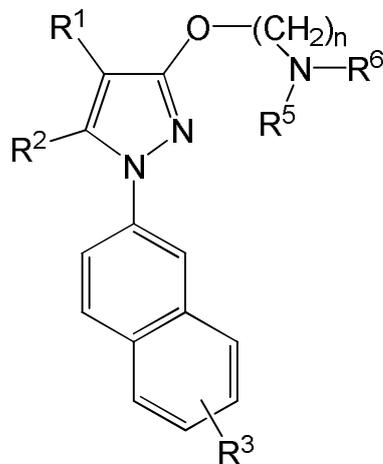
obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), o una sal del mismo; donde en los compuestos de fórmulas (V), (Va), y (IV),

- 5 **R¹** es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(=O)R⁴;
R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o fenilo;
R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; y
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

- 10 En una realización adicional, la presente invención proporciona los compuestos de fórmulas (V), (Va), (IV), *per se*, donde **R¹**, **R²**, y **R³** son tal como se han definido anteriormente.

En una realización adicional, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmulas (V), (Va), y (IV) como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales

- 15 farmacéuticamente aceptables, formas estereoquímicamente isoméricas, profármacos (no reivindicados), y solvatos de los mismos.



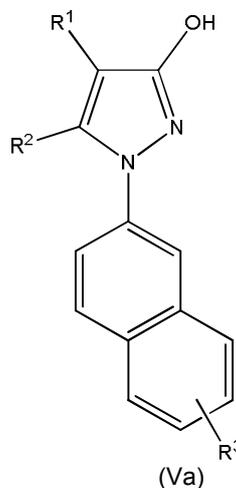
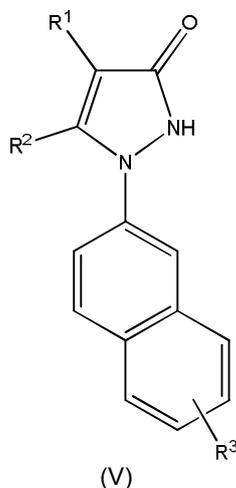
(X)

20 **Descripción de la presente invención**

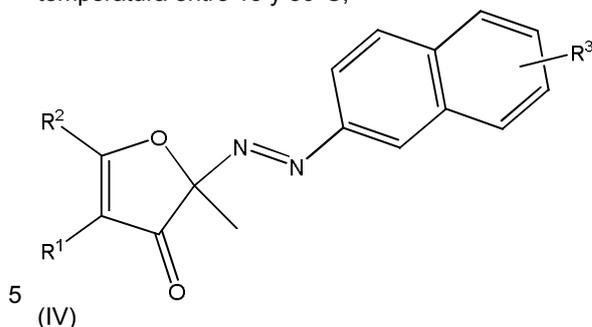
En un intento por optimizar para la producción a gran escala las rutas sintéticas que conducen a los intermedios naftalen-2-il-pirazol-3-onas, los inventores han ideado un procedimiento y han descubierto sorprendentemente que dicho procedimiento no sólo funciona y da lugar a un aumento del rendimiento frente a los procedimientos del estado de la técnica, sino que permite la producción industrial de estos

- 25 intermedios con, principalmente, un alto grado de pureza.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), y sales del mismo,



comprendiendo dicho procedimiento someter un compuesto de fórmula (IV) a condiciones ácidas a una temperatura entre 15 y 80°C,



obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), o una sal del mismo; donde en los compuestos de fórmulas (V), (Va), y (IV),

- 10 **R¹** es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(=O)R⁴;
- R²** es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o fenilo;
- R³** es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; y
- R⁴** es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

15 Tal como se utiliza anterior o posteriormente en la presente invención alquilo C₁₋₄ como grupo o parte de un grupo define los radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo; alquilo C₁₋₆ como grupo o parte de un grupo define radicales de hidrocarburos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similar.

20 El término alcoxi C₁₋₆ significa alquilo C₁₋₆ éter, donde el término alquilo C₁₋₆ es tal como se ha definido anteriormente. Entre los ejemplos de radicales de alquil éter adecuados se incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, hexanoxi y similar.

25 El término haluro es genérico para flúor, cloro, bromo, y yodo.

30 Debería indicarse que las posiciones de los radicales en cualquier grupo molecular utilizado en las definiciones puede ser cualquier posición en dicho grupo siempre y cuando 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.

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

En una realización de la presente invención, en aquellos compuestos de fórmulas (V), (Va), (IV), (II), y (I), el anillo naftilo puede estar sustituido por R^3 en cada una de las posiciones 1, 3, 4, 5, 6, 7, y 8. En una realización preferida, el anillo naftilo no está sustituido, es decir, R^3 es hidrógeno. En otra realización, el anillo naftilo está sustituido en las posiciones 5, 6, ó 7 por un grupo alcoxi C_{1-6} ,
5 preferiblemente seleccionado entre metoxi, etoxi, n-propoxi, e isopropoxi.

En otra realización de la presente invención, en aquellos compuestos representados por las fórmulas (V), (Va), (IV), y (III), R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, y $-C(=O)R^4$, donde R^4 es hidrógeno, metilo, o etilo. Preferiblemente, R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, y $-C(=O)R^4$, donde R^4 es metilo. Más preferiblemente R^1 es hidrógeno.
10

En una realización adicional de la presente invención, en aquellos compuestos representados por las fórmulas (V), (Va), (IV), y (III), R^2 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, y fenilo. Preferiblemente, R^2 se selecciona entre hidrógeno, metilo, isopropilo, y fenilo. Más preferiblemente R^2 es metilo.
15

El término "sal" tal como se menciona en la presente invención se entiende que comprende cualquier sal estable, que los intermedios de fórmula (V) o (Va) son capaces de formar. Se prefiere las sales farmacéuticamente aceptables, que son las formas de sales no tóxicas. 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 de manera conveniente mediante el tratamiento de la forma base con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, hidrácidos, por ejemplo clorhídrico, bromhídrico y similares; ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbenceno-sulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-benzoico, 4-amino-2-hidroxi-benzoico y ácidos similares. En cambio, la forma de sal se puede convertir mediante el tratamiento con álcali en la forma de base libre. El término "sales" también se entiende que incluye los hidratos o solvatos que los compuestos de fórmulas (V) y (Va) son capaces de formar, incluyendo, por ejemplo, alcoholatos, tales como metanolatos o etanolatos.
20
25
30

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica, u otras reacciones inapropiadas cuando se administran a un animal o un ser humano.
35

Los compuestos de fórmula (IV) se someten a condiciones ácidas a una temperatura entre 15 y 80°C para obtener compuestos de fórmulas (V), (Va), o sales de los mismos.

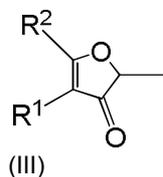
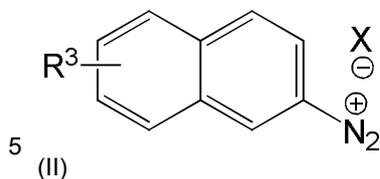
El término "condiciones ácidas" se refiere a ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, mezclas de los mismos, y similares. Estos ácidos se pueden utilizar en forma diluida o concentrada, tal como ácido clorhídrico concentrado. El ácido clorhídrico se utiliza en aproximadamente una concentración de 1N - 12N, preferiblemente, a de 3N a 9N, más preferiblemente, a de 5N a 7N, e incluso más preferiblemente, a aproximadamente 6N. Preferiblemente, "condiciones ácidas" se refiere a un parámetro de solución de $pH < 3$.
40
45

En una realización, se utiliza una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico, preferiblemente, en una proporción de 1 a 5 volúmenes de ácido acético con respecto a 1 volumen de ácido clorhídrico, y más preferiblemente, en una proporción de 2 a 3 volúmenes de ácido acético con respecto a 1 volumen de ácido clorhídrico.
50

La temperatura de la reacción varía desde 15 a 80 °C. Las temperaturas de reacción preferidas se seleccionan en el intervalo de 20 a 75 °C, más preferiblemente, en el intervalo de 30 a 70°C, e incluso más preferiblemente, en el intervalo de 45 a 65°C.
55

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 purifica adicionalmente según las metodologías conocidas de manera general en la técnica tal como extracción, cristalización y cromatografía.
60

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (IV) se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un medio acuoso a un pH por debajo de 1,



dónde en los compuestos de fórmulas (II) y (III),

X es haluro, nitrato, fosfato, sulfato, borato, o tetrafluoroborato; y **R¹**, **R²**, y **R³** son tal como se han definido anteriormente.

10

Los materiales de partida de fórmula (III) de la presente invención están disponibles comercialmente o a partir de métodos conocidos en la técnica tal como se describe en la siguiente lista:

- 2,5-dimetil-3(2H)-furanona, de la Ryan Scientific Product List.
- 4-(1,1-dimetiletil)-2,5-dimetil-3(2H)-furanona, de JP10036259.
- 15 • (S)-2,5-dimetil-3(2H)-furanona y (R)-2,5-dimetil-(2H)-furanona, de Eghbaldar et al., Parfums, Cosmetiques, Aromes (1992), 104, 71-8.
- (R)-5-hexil-2-metil-3(2H)-furanona y (S)-5-hexil-2-metil-3(2H)-furanona, de Mosandl et al. Journal of High Resolution Chromatography (1990), 13(9), 660-2.
- 2-metil-4-(2-metilpropil)-3(2H)-furanona y 2-metil-4-pentil-3(2H)-furanona, de Baraldi et al.
- 20 • Tetrahedron (1987), 43(1), 235-42.
- 2-metil-5-(2-metilpropil)-3(2H)-furanona, 2-metil-5-fenil-3(2H)-furanona, y 2-metil-5-pentil-3(2H)-furanona, de Baraldi et al. Tetrahedron Letters (1984), 25(38), 4313-16.
- 5-hexil-2-metil-3(2H)-furanona, de Winkler et al. Organic Letters (2005), 7(3), 387-389.
- 5-etil-2-metil-3(2H)-furanona, de Li et al. Organic Letters (2007), 9(7), 1267-1270.
- 25 • 5-etil-2,4-dimetil-3(2H)-furanona, de Shu et al. ACS Symposium Series (1989), Volume Date 1988, 409(Therm. Gener. Aromas), 229-41.
- 2,4-dimetil-5-fenil-3(2H)-furanona, de Batson et al. Organic Letters (2005), 7(13), 2771-2774.
- 2,4,5-trimetil-3(2H)-furanona, de US4234616 o GB2026482.
- 2-metil-3(2H)-furanona, de Coxon et al. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications
- 30 • (1973), (8), 261-2.
- 2,4-dimetil-3(2H)-furanona, de Yerezian et al. International Journal of Mass Spectrometry (2003), 223-224(1-3), 115-139.
- 5-isopropil-2-metil-3(2H)-furanona, de Mukerji et al, Tetrahedron (1983), 39(13), 2231-5.

35 El medio acuoso al que se hace referencia en la presente invención también incluye agua.

Para obtener un pH por debajo de 1 en la mezcla de reacción que comprende un compuesto de fórmulas (II) y (III) en un medio acuoso, se pueden añadir ácidos concentrados tales como ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, y ácido tetrafluorobórico.

40 Preferiblemente, se utiliza ácido clorhídrico concentrado.

Una ventaja de los procedimientos mostrados en la presente invención es que después de reaccionar los compuestos de fórmulas (II) y (III), no es necesario purificar el compuesto resultante de fórmula (IV). La fase orgánica que comprende un compuesto de fórmula (IV) se puede someter fácilmente a las

45 condiciones ácidas a una temperatura entre 15 y 80°C tal como se ha descrito anteriormente, obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), o una sal del mismo.

Como tal, una realización de la presente invención se refiere a un procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), y sales de los mismos, comprendiendo dicho

50 procedimiento la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un medio acuoso a un pH por debajo de 1, obteniendo de este modo una mezcla de reacción que comprende un compuesto de fórmula (IV). La fase orgánica de la misma se somete a continuación a condiciones ácidas a una temperatura entre 15 y 80°C, obteniendo de este modo un compuesto de

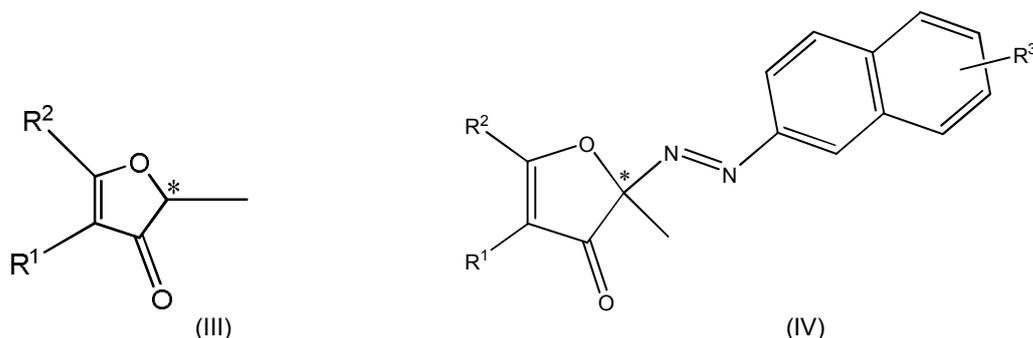
55 fórmula (V), un tautómero (Va), o una sal del mismo; donde X, R¹, R², y R³ son tal como se han definido anteriormente en los compuestos de fórmulas (II), (III), (IV), (V), y (Va).

Opcionalmente, si se deseara una separación de un compuesto de fórmula (IV) de la fase orgánica, dicho compuesto se podría separar mediante filtración de la fase acuosa. Si el compuesto de fórmula (IV) no es miscible en agua, el compuesto se puede separar mediante decantación o mediante extracción líquido-líquido.

5

Los compuestos de fórmulas (III) y (IV) tienen por lo 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 de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero con diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que los compuestos de fórmula (III) o (IV) pueden poseer.

10



15

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 tomando en consideración el compuesto global y no el sustituyente aislado.

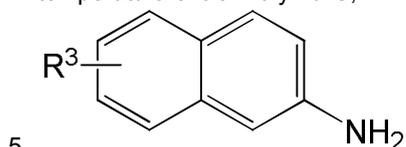
20 A menos que se mencione o se indique lo contrario, la designación química de un compuesto comprende la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, que dichos compuestos pueden poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular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

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios tal como se mencionan en la presente invención 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 pura" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de por lo menos un 80% (es decir, un mínimo de un 90% de un isómero y un máximo de un 10% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más particularmente, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de un 90% hasta un 100%, incluso más particularmente que tienen un exceso estereoisomérico de un 94% hasta un 100% y aún mas particularmente que tienen un exceso estereoisomérico de un 97% hasta un 100%. Los términos "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" deberían entenderse de manera similar, pero entonces considerando el exceso enantiomérico, y el exceso diastereomérico, respectivamente, de la mezcla en cuestión.

40 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios de la presente invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar entre sí mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Ejemplos de los mismos son ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido canfosulfónico. Alternativamente, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden derivar de las correspondientes formas estereoquímicamente isoméricas puras de los materiales de partida apropiados, siempre y cuando la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante procedimientos de preparación estereoespecíficos. Estos procedimientos utilizarán de manera ventajosa materiales de partida enantioméricamente puros.

50

En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con una solución de ácido nitroso en un medio acuoso a una temperatura entre -10 y 10°C,



(I)
donde,
 R^3 es tal como se ha definido anteriormente.

- 10 La solución de ácido nitroso se puede preparar mediante la reacción de un ácido mineral con nitrito sódico. Entre los ácidos minerales adecuados para preparar la solución de ácido nitroso se incluyen ácido clorhídrico, ácido fluorhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, y ácido tetrafluorobórico.
- 15 La temperatura de reacción utilizada en la preparación del compuesto de fórmula (II) se selecciona de manera adecuada entre -10 y 10 °C, preferiblemente entre -5 y 5 °C, y más preferiblemente a aproximadamente 0 °C.

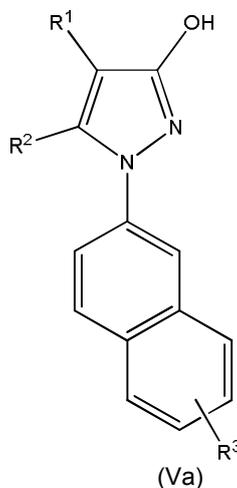
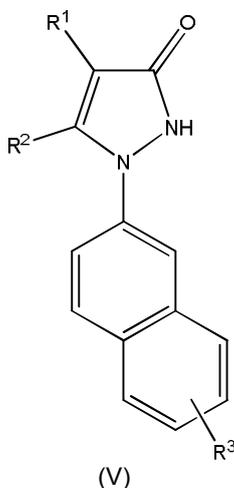
Los materiales de partida de fórmula (I) están disponibles comercialmente o se pueden obtener

- 20 fácilmente a partir de productos disponibles comercialmente, mediante procedimientos conocidos en la técnica. Como ejemplo, se pueden mencionar:
- 5-metoxi-2-naftalenamina, de Chemstep.
 - 2-aminonaftaleno, de Sigma.
 - Bromhidrato de 2-naftalenamina, de Salor.
 - 25 • Clorhidrato de 2-naftilamina, de International Laboratory.
 - 6-metoxi-2-naftalenamina, de Chemstep.
 - 7-metoxi-2-naftalenamina, de Chemstep.
 - 8-metoxi-2-naftilamina, de Horner, et al. *Chemische Berichte* (1963), 96, 786-97.
 - Clorhidrato de 7-metoxi-2-naftilamina, de LaBudde et al. *Journal of the American Chemical Society* (1958), 80, 1225-36.
 - 30 • 6-propoxi-2-naftalenamina, de Li et al. *Chemical Research in Chinese Universities* (1991), 7(3), 197-200.
 - Clorhidrato de 8-metoxi-2-naftilamina y clorhidrato de 5-metoxi-2-naftilamina, de Mueller et al. *Journal of the American Chemical Society* (1944), 66, 860-2.

35 En las reacciones respectivas mencionadas anteriormente, cada uno de los compuestos obtenidos, cuando sea necesario, se pueden recoger de la mezcla de reacción según procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, cuando están presentes materiales insolubles, el compuesto deseado se puede obtener –después de eliminar los materiales insolubles por filtración– mediante la extracción del

40 disolvente, por ejemplo, extrayendo el 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 además, si es necesario, se purifica con cualquier procedimiento convencional, tal como recristalización, cromatografía en columna, u otras técnicas.

45 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), y sales de los mismos, *per se*.

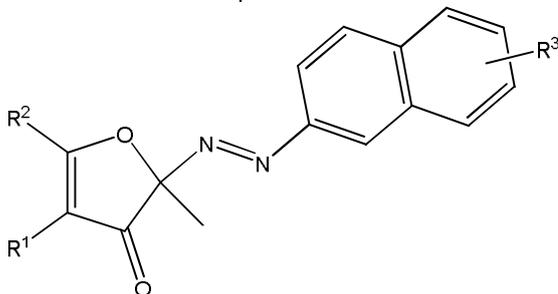


donde,

- R¹** es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(=O)R⁴;
R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o fenilo;
R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; y
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Entre los ejemplos de compuestos específicos de fórmula (V) o (Va) según la presente invención se incluyen los compuestos Nos. 1, 2, 3, y 4, a los que se hace referencia en los Ejemplos siguientes, y las sales de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (IV) *per se*,



15 (IV)

donde,

- R¹** es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(=O)R⁴;
R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o fenilo;
R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; y
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Los diferentes compuestos comprendidos por las fórmulas (V) o (Va) se pueden convertir entre sí siguiendo las reacciones de transformación de grupos funcionales conocidas en la técnica. De manera adecuada, se obtienen con materiales de partida, es decir, compuestos de fórmulas (I) y (III) que ya comprenden los sustituyentes R¹, R², o R³.

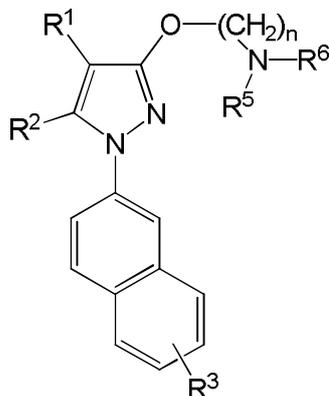
Los compuestos de fórmula (V) o (Va) de la presente invención se pueden convertir en las correspondientes formas de N-óxido siguiendo los procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Las formas de N-óxido de los presentes compuestos se entiende que comprenden los compuestos de fórmulas (V) o (Va) donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación se puede llevar a cabo de manera general mediante la reacción de un compuesto de fórmula (V) o (Va) 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; peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiacidos, tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboxiperoico o ácido bencenocarboxiperoico halo sustituido, por

ejemplo, ácido 3-clorobenzenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo, ácido peroxoacético, alquilhidroperóxidos, por ejemplo, hidroperóxido de terc-butilo. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo, tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo
 5 diclorometano, y mezclas de dichos disolventes.

Debido a sus propiedades de procesabilidad favorables, tal como será evidente 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 ha definido anteriormente. En general, los compuestos de la
 10 presente invención son útiles en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, formas estereoquímicamente isoméricas, profármacos (no reivindicados) y solvatos de los mismos, que tiene actividad farmacológica contra el receptor sigma –un receptor de la superficie celular del sistema nervioso central, que se que está relacionado con los efectos disfóricos, alucinógenos y estimulantes cardiacos de los opioides.

15 Como tal, una realización de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (V), un tautómero (Va), y sales de los mismos como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, formas estereoquímicamente isoméricas, profármacos (no reivindicados), y solvatos de los mismos,

20



(X)

donde,

R¹, R², y R³ son tal como se han definido anteriormente;

25 **n** es 2; y

R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo.

Otra realización de la presente invención se refiere al uso de compuestos de fórmulas (IV), (III), (II), y (I),
 30 cada una de manera independiente, como intermedios en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, formas estereoquímicamente isoméricas, profármacos (no reivindicados), y solvatos de los mismos, tal como se hace referencia anteriormente.

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

45

El término “solvato” se refiere a aquellas formas de cristales de los compuestos de fórmula (X) que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de 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. Ejemplos de solvatos son hidratos y alcoholatos tales como metanolatos o etanolatos.

5

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

Ejemplos

10

Ejemplo 1: Síntesis de 2,5-dimetil-2-(naftalen-2-ildiazetil)pirazol-3(2H)-ona

A una suspensión de naftalen-2-amina (2,86 g, 20 mmol) en H₂O (12 mL) se añadió HCl conc. (5 mL) y se enfrió en un baño de hielo, y posteriormente, se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (1,48 g, 21,5 mmol en H₂O (8 mL)) manteniendo la mezcla de agitación a 0°C durante 20 minutos.

15

La solución anterior se diluyó en H₂O (25 mL) y se añadió 2,5-dimetilpirazol-3(2H)-ona (2,48 g, 22 mmol), y se dejó con agitación durante 1,5 horas a temperatura ambiente, dando lugar de este modo a un aceite espeso de color naranja. Se añadió etil éter y la fase orgánica se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se decantó, se secó, y se eliminó a una presión reducida obteniendo de este modo 2,5-dimetil-2-(naftalen-2-ildiazetil)pirazol-3(2H)-ona (4,5 g, 16,9 mmol, 84,5%) en forma de un aceite espeso de color naranja que solidificó en reposo y que podía utilizarse en la siguiente reacción sin purificación.

20

De hecho, el aceite crudo mencionado anteriormente se purificó, antes de la siguiente etapa mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ como eluyente obteniendo 2,5-dimetil-2-(naftalen-2-ildiazetil)pirazol-3(2H)-ona (3,4 g, 12,8 mmol, 64,0%) como un material sólido naranja P.f. 76-77°C.

25

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,80 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 5,56 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,79-7,89 (m, 3H), 7,98 (m, 1H), 8,42 (s, 1H).

30

Ejemplo 2: Síntesis de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3(2H)-ona (Compuesto 1)

Se añadió 2,5-dimetil-2-(naftalen-2-ildiazetil)pirazol-3(2H)-ona (2,0 g, 7,51 mmol) disuelto en ácido acético (15 mL) sobre una mezcla de ácido acético (10 mL) y ácido clorhídrico 6N (10 mL) calentada previamente hasta una temperatura de 65°C (58°C de temperatura interior). La mezcla se mantuvo en agitación y a la misma temperatura de 65°C durante un periodo de 2 horas. La solución se enfrió, se añadió una mezcla de agua/hielo (200 mL) y el material sólido resultante se filtró y se lavó con agua. El crudo resultante (1,27 g, pureza HPLC 94%) se suspendió en agua (40-50 mL), se añadió NaOH al 10% hasta conseguir un pH básico (10-12), se filtraron las impurezas insolubles, la solución se acidificó con HCl 2N y el precipitado obtenido se filtró y se lavó con agua obteniendo de este modo 5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3(2H)-ona (1,09 g, 4,86 mmol, 65%, pureza HPLC 96% sin recristalización).

35

40

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,36 (s, 3H), 5,64 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,93-8,02 (m, 4H), 9,97 (s, 1H).

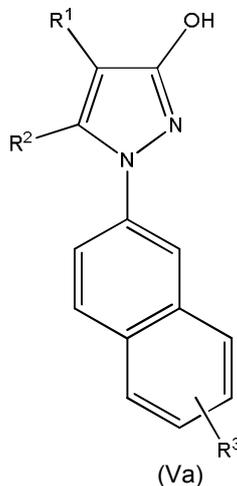
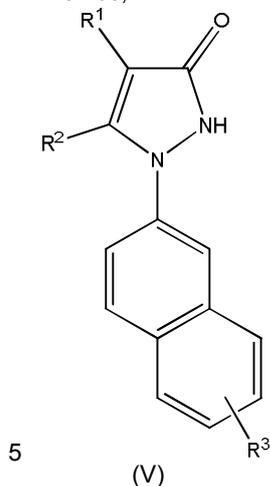
45 Ejemplo 3

Los compuestos adicionales que se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 y 2 fueron:

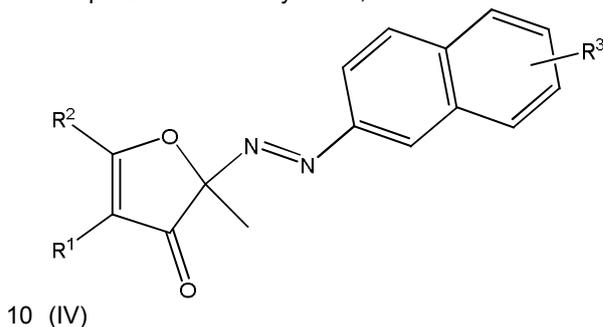
Número de Compuesto	Nombre	¹ H-RMN δ ppm	MS
2	1-(6-metoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-ol	CDCl ₃ : 7,8 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,9Hz, 1H), 7,7 (d, J=1,8Hz, 1H), 7,5 (dd, J=2,2 y 8,65Hz, 1H), 7,2 (dd, J= 2,4 y 8,9Hz, 1H), 7,15 (d, J=2,3Hz, 1H), 5,6 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,3 (s, 3H).	254
3	1-(7-metoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3-ol	DMSO-d ₆ : δ9,95 (s, 1H), 7,9 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,45 (dd, J=2,0 y 8,8Hz, 1H), 7,35 (d, J=2,5Hz, 1H), 7,15 (dd, J=2,5 y 8,9Hz, 1H), 5,6 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).	254
4	1-(5-metoxinaftalen-2-il)-5-metil-1H-pirazol-3(2H)-ona sólido beige p.f.: 206-8 °C	DMSO-d ₆ : δ2,92 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 5,64 (s, 1H), 6,98 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,64 (dd, J= 9,1 Hz, J'=2,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 8,20 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H).	-

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), y sales de los mismos,



comprendiendo dicho procedimiento someter un compuesto de fórmula (IV) a condiciones ácidas a una temperatura entre 15 y 80 °C,



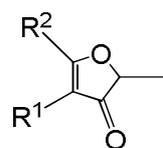
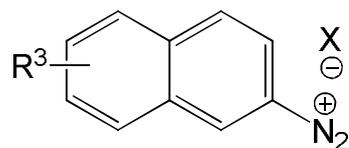
obteniendo de este modo un compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), o una sal del mismo; donde en los compuestos de fórmulas (V), (Va), y (IV),

- 15 **R¹** es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o -C(=O)R⁴;
R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o fenilo;
R³ es hidrógeno o alcoxi C₁₋₆; y
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las condiciones ácidas comprenden ácido clorhídrico concentrado, o una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado.

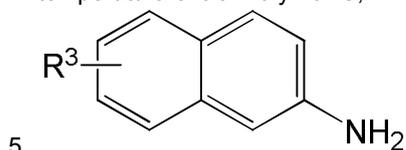
20 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que la temperatura se encuentra entre 45 y 65 °C.

25 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto de fórmula (IV) se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en un medio acuoso a un pH por debajo de 1,



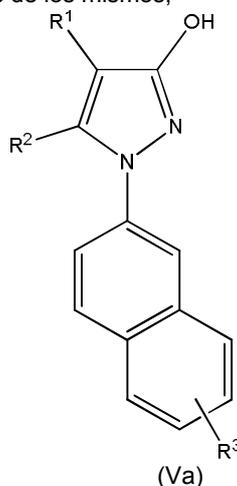
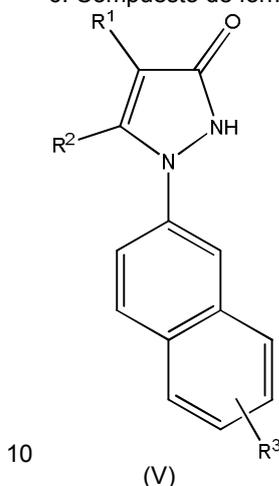
30 donde en los compuestos de fórmulas (II) y (III),
X se selecciona entre haluro, nitrato, fosfato, sulfato, borato, o tetrafluoroborato; y
R¹, **R²**, y **R³** son tal como se han definido en la reivindicación 1.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con una solución de ácido nitroso en un medio acuoso a una temperatura entre -10 y 10 °C,



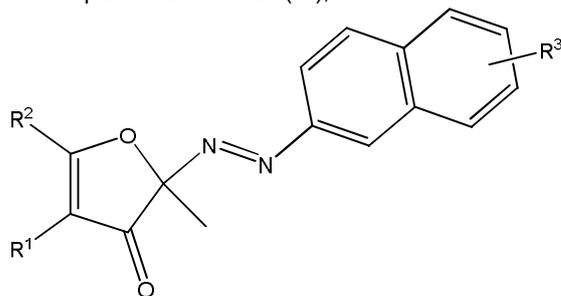
(I)
donde R^3 es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

6. Compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), y sales de los mismos,



donde,
 R^1 , R^2 , y R^3 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

15 7. Compuesto de fórmula (IV),



(IV)
donde,
 R^1 , R^2 , y R^3 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

20

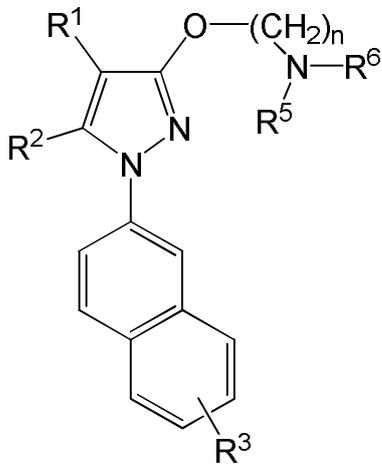
8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6-7, donde R^3 se selecciona entre hidrógeno, metoxi, etoxi, n-propoxi, e isopropoxi.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, y $-C(=O)R^4$, donde R^4 es hidrógeno, metilo, o etilo.

25

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 6-9, donde R^2 se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, y fenilo.

30 11. Uso del compuesto de fórmula (V), un tautómero (Va), y sales de los mismos según la reivindicación 6, como intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (X), sales farmacéuticamente aceptables, formas estereoquímicamente isoméricas, y solvatos de los mismos



(X)

donde,

5 **R¹, R², y R³** son tal como se han definido en la reivindicación 1;

n es 2; y

R⁵ y R⁶ son, cada uno independientemente, alquilo C₁₋₆, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo morfolinilo, piperidinilo, o pirrolidinilo.

10 12. Uso del compuesto de fórmula (IV) según la reivindicación 7, como intermedio en la preparación de un compuesto de fórmula (X) tal como se ha definido en la reivindicación 11.