

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 438**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4245 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.06.2012 E 12727632 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2015 EP 2717873**

54 Título: **Derivados de pirazol**

30 Prioridad:

09.06.2011 EP 11169217

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

23.09.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

GALLEY, GUIDO;
GHELLAMALLAH, CÉDRIC;
NORCROSS, ROGER y
PFLIEGER, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

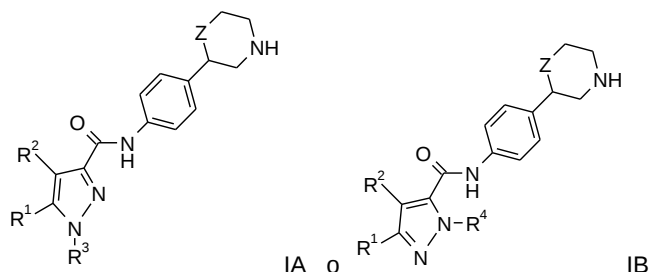
ES 2 546 438 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula



en las que:

10 R^1 es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, CN o alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

15 R^3 es hidrógeno o alquilo inferior o es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es pirimidinilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por halógeno, o es pirazinilo, opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alquilo inferior sustituido por halógeno;

R^4 es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo;

20 Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

o a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención incluye todas las mezclas racémicas, todos los enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes. La presente invención abarca además todas las formas tautómeras de los compuestos de las fórmulas IA e IB.

25 Ahora se ha encontrado que los compuestos de las fórmulas IA e IB tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas traza (TAARs), en especial con el TAAR1.

30 Estos compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como son la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, por ejemplo la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, por ejemplo los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

40 Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de sedación) que se han publicado para los compuestos que pueden fijarse sobre los receptores adrenérgicos (WO 02/076950, WO 97/12874 o EP 0717 037), pueden considerarse efectos secundarios no deseables en el caso de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, antes descritas. Por lo tanto, sería deseable obtener medicamentos que tengan selectividad para el receptor TAAR1 frente a los receptores adrenérgicos. Los objetos de la presente invención poseen selectividad para el receptor TAAR1 con preferencia sobre los receptores adrenérgicos, en particular una buena selectividad frente a los receptores adrenérgicos alfa- 1 y alfa- 2 humanos y murinos.

50 Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan roles importantes como neurotransmisores del sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenaje, así como su degradación y reabsorción después de la liberación, están estrechamente regulados. Se sabe que el desequilibrio en los niveles de las aminas biogénicas provoca la alteración de la función cerebral en muchos estados patológicos [2- 5]. Un segundo grupos de compuestos amínicos endógenos, las llamadas aminas traza (TAs) se solapan significativamente con las aminas biogénicas clásicas en lo que respecta a la estructura, metabolismo y localización subcelular. Las TAs incluyen a la p- tiramina, β- feniletilamina, triptamina y octopamina, que están

presentes en el sistema nervioso de los mamíferos por lo general en niveles más bajos que las aminas biogénicas clásicas [6].

Su desregulación se ha asociado con varias enfermedades psiquiátricas, por ejemplo la esquizofrenia y la depresión [7] y con otros estados patológicos, por ejemplo el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, los dolores de cabeza de tipo migraña, la enfermedad de Parkinson, el abuso de sustancias y los trastornos de ingestión de comida [8, 9].

Durante mucho tiempo se ha formulado como hipótesis la existencia de los receptores específicos de las TA en base a los sitios de fijación de las TA de alta afinidad anatómicamente discretos en el SNC de los humanos y de otros mamíferos [10, 11]. Se cree, por tanto, que los efectos farmacológicos de las TAs están mediados por los mecanismos bien conocidos de las aminas biogénicas clásicas, ya sea desencadenando su liberación, ya sea inhibiendo su reabsorción o provocando su "reacción cruzada" con sus sistemas receptores [9, 12, 13]. Este panorama cambió significativamente con la reciente identificación de diversos componentes del nuevo grupo de los GPCRs, los receptores asociados con las aminas traza (TAARs) [7, 14]. Hay 9 genes TAAR en los humanos (incluidos 3 pseudo- genes) y 16 genes en los ratones (incluido 1 pseudogén). Los genes de TAAR no contienen intrones (salvo una excepción: el TAAR2 contiene 1 intrón) y están ubicados en sitios contiguos dentro del mismo segmento cromosómico. La relación filo- genética de los genes de receptor, de acuerdo con la comparación de similitudes del farmacóforo GPCR en profundidad y los datos farmacológicos, sugieren que estos receptores forman tres subgrupos distintos [7, 14]. El TAAR1 está en un primer subgrupo de cuatro genes (TAAR1- 4) altamente conservados entre humanos y roedores. Las TAs activan a los TAAR1 través de los Gas. Se ha demostrado que la desregulación de los TAs contribuye a la etiología de varias enfermedades, por ejemplo la depresión, la psicosis, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el abuso de sustancias, la enfermedad de Parkinson, el dolor de cabeza de tipo migraña, los trastornos de ingestión de comida, los trastornos metabólicos y por ello los ligandos de TAAR1 tienen un potencial elevado para el tratamiento de estas enfermedades.

Por consiguiente, existe un amplio interés por mejorar los conocimientos acerca de los receptores asociados con las aminas traza.

Referencias citadas

- 1 Deutch, A.Y. y Roth, R.H., Neurotransmitters, en: Fundamental Neuroscience (2ª ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L. y Squire, L.R., coords.), pp. 193- 234, Academic Press, 1999;
- 2 Wong, M.L. y Licinio, J., Research and treatment approaches to depression; Nat. Rev. Neurosci. 2, 343- 351, 2001;
- 3 Carlsson, A. y col., Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence; Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41, 237- 260, 2001;
- 4 Tuite, P. y Riss, J., Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease; Expert Opin. Investig. Drugs 12, 1335- 1352, 2003;
- 5 Castellanos, F.X. y Tannock, R., Neuroscience of attention- deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes; Nat. Rev. Neurosci. 3, 617- 628, 2002;
- 6 Usdin, Earl y Sandler, Merton, coordinadores; Psychopharmacology Series, vol. 1: Trace Amines and the Brain [actas de un grupo de estudio de la 14ª convención anual del American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico] (1976);
- 7 Lindemann, L. y Hoener, M., A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family; Trends in Pharmacol. Sci. 26, 274- 281, 2005;
- 8 Branchek, T.A. y Blackburn, T.P., Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. Curr. Opin. Pharmacol. 3, 90- 97, 2003;
- 9 Premont, R.T. y col., Following the trace of elusive amines; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98, 9474- 9475, 2001;
- 10 Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F., A high- affinity [3H] tryptamine binding site in human brain; Prog. Brain Res. 106, 285- 291, 1995;
- 11 McCormack, J.K. y col., Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system; J. Neurosci. 6, 94- 101, 1986;
- 12 Dyck, L.E., Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor; Life Sci. 44, 1149- 1156, 1989;
- 13 Parker, E.M. y Cubeddu, L.X., Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding; J. Pharmacol. Exp. Ther. 245, 199- 210, 1988;
- 14 Lindemann, L. y col., Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein- coupled receptors; Genomics 85, 372- 385, 2005.

Son objetos de la presente invención los nuevos compuestos de las fórmulas IA e IB y sus sales farmacéuticamente aceptables, su empleo para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados con las aminas traza, su obtención y los medicamentos basados en un compuesto según la invención para el control o la prevención de enfermedades tales como la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de

atención, los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos como la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos como son los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y la diabetes.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n- butilo, i- butilo, 2- butilo, t- butilo y similares. Los grupos alquilo preferidos son grupos que tienen 1 - 4 átomos de carbono.

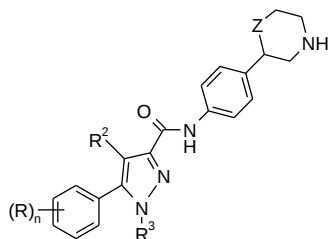
Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior" indica un grupo, en el que el resto alquilo tiene el significado definido antes y está unido a través de un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por halógeno.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales formadas por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo con ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano- sulfónico, ácido p- toluenosulfónico y similares.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IA- 1



IA- 1

en la que:

R es hidrógeno, halógeno, CN, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno o alquilo inferior;

Z es un enlace, - CH₂- u -O- ;

n es el número 1 ó 2; si n = 2, cada R podrá definirse con independencia entre sí;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

(S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 5- (3- cianofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

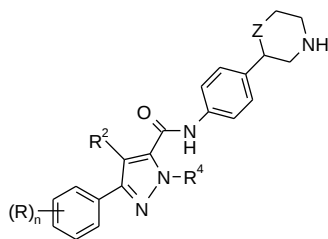
(S)- 5- (3- cianofenil)- 4- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 5- (5- ciano- 2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 5- (3- ciano- 4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida o

(S)- 5- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IB- 1



IB- 1

en la que:

R es hidrógeno, halógeno, CN, alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno o alquilo inferior;

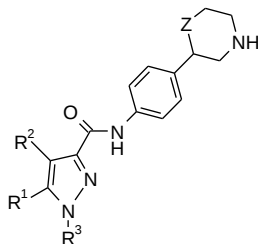
Z es un enlace, - CH₂- u -O- ;

n es el número 1 ó 2; si n = 2, cada R podrá definirse con independencia entre sí;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (S)- 3- (3- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 4- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (4- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (2- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (2- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3,4- dimetoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (R)- 3- (4- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (R)- 3- (2- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (4- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (R)- 3- (3- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (R)- 3- (3- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- clorofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (R)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (4- cianofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (R)- 3- (4- fluorfenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- metoxifenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- cianofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- cianofenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (4- cianofenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (piperidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (R)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (piperidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (rac)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (pirrolidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida
 (S)- 3- (3- ciano- 2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida o
 (S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida.

Una forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IA- 2,



IA- 2

en la que:

R¹ es hidrógeno

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es

piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es

pirimidinilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por halógeno, o es

5 pirazinilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alquilo inferior sustituido por halógeno;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo los compuestos siguientes:

(S)- 1- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

10 (R)- 1- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 1- (5- cloropiridin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluormetil)piridin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 1- (4- cianofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(R)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluormetil)piridin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

15 (S)- 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(R)- 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluormetil)pirimidin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 1- (6- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 1- (3- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

20 (S)- 1- (5- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (6- (trifluormetil)pirimidin- 4- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

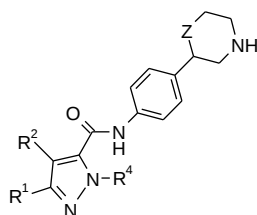
(S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (6- (trifluormetil)pirazin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

(S)- 1- (5- cianopirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida o

(S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (2- (trifluormetil)pirimidin- 4- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida.

25

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula IB- 2,



IB- 2

30 en la que:

R¹ es hidrógeno;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior o fenilo;

35 Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

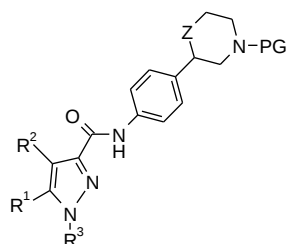
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos, por ejemplo el compuesto siguiente:

(S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida.

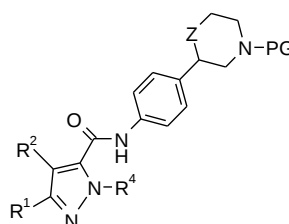
40 Los compuestos presentes de las fórmulas IA e IB y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por los procesos descritos a continuación, dicho proceso consiste en:

a) eliminar el grupo protector de N de los compuestos de las fórmulas

45

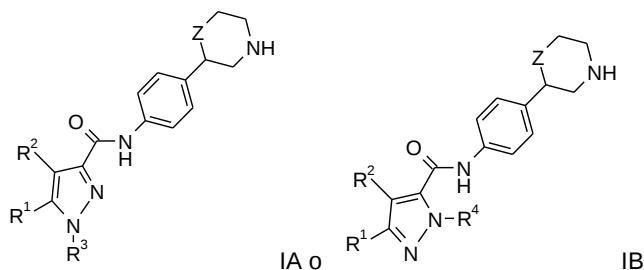


4- A o



4- B

para formar un compuesto de las fórmulas

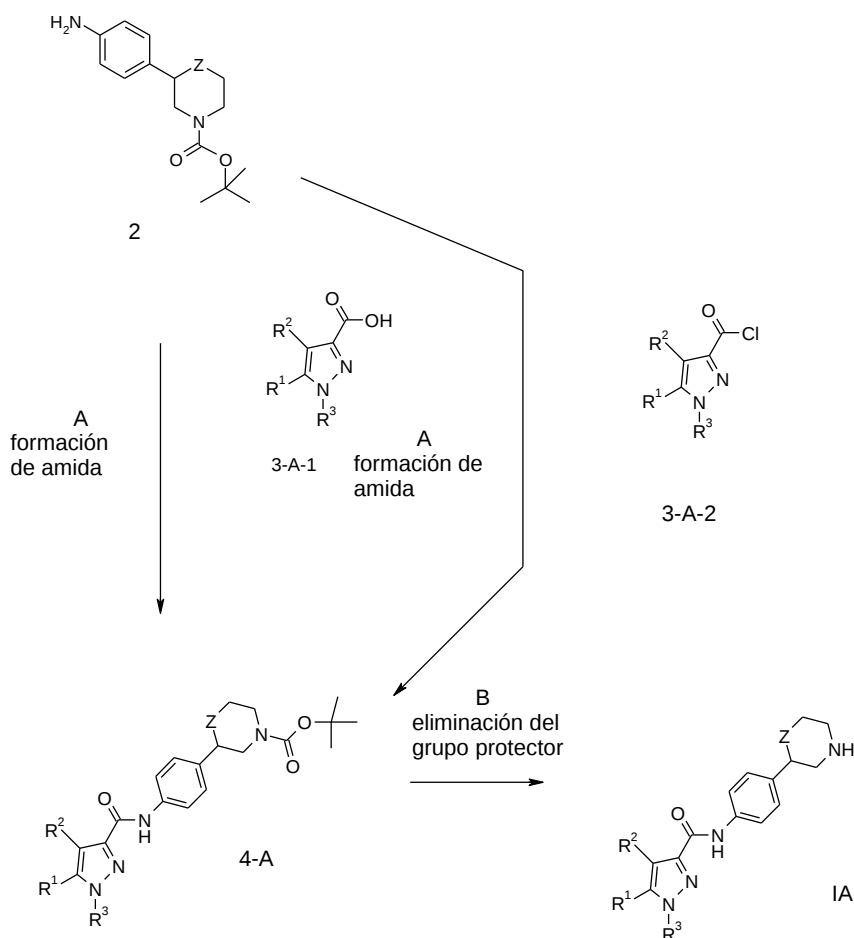


5 en las que PG es un grupo protector de N, elegido entre - C(O)O- tert- butilo y las demás definiciones son las que se indican anteriormente y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

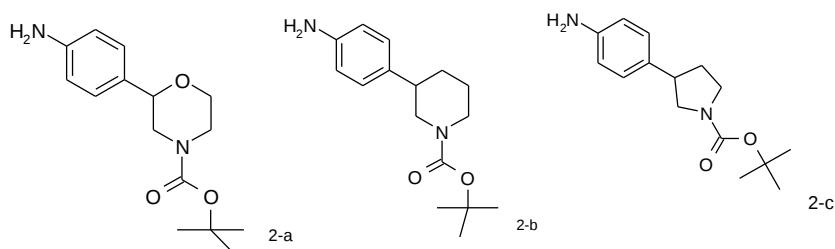
10 La obtención de los compuestos de las fórmulas IA e IB de la presente invención puede efectuarse por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se representan en los siguientes esquemas 1- 3 y en la descripción de 54 ejemplos específicos. Los expertos ya conocen los métodos necesarios para efectuar la reacción y purificación de los productos resultantes. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

15 Con mayor detalle, los compuestos de las fórmulas IA e IB pueden obtenerse por los métodos que se indican a continuación, por métodos que se indican en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos ya conocen las condiciones apropiadas para cada paso de reacción individual. El orden de la reacción no se limita al representado en los esquemas de 1 a 3, sino que, en función de los materiales de partida y de su reactividad correspondiente, podrá alterarse a voluntad el orden de los pasos de reacción. Los materiales de partida son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por métodos similares a los descritos a continuación, por métodos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos o por métodos ya conocidos de la técnica.

Procedimiento general
Esquema 1



empleando por ejemplo



5

Los sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente.

10

Paso A: La formación de amida puede efectuarse por reacción de condensación entre una amina 2 y compuestos cloruro de ácido 3- A- 2 en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2- dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo el éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina o la N,N- diisopropiletilamina. Los ejemplos de aminas 2 apropiadas incluyen a los derivados de morfolina protegidos sobre N, por ejemplo el compuesto 2- a [CAS 1002726- 96- 6], los derivados de piperidina, por ejemplo el 2- b [CAS 875798- 79- 1], los derivados de pirrolidina, por ejemplo el 2- c [CAS 908334- 28- 1].

15

Las condiciones preferidas son: la trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas. Como alternativa, la formación de amida formación puede llevarse a cabo por una reacción de condensación entre una amina 2 y los ácidos carboxílico 3- A- 1 en presencia de un agente de condensación del tipo DCC, EDC, TBTU, HBTU o HATU, en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietil- amina, N,N- diisopropiletilamina o N-

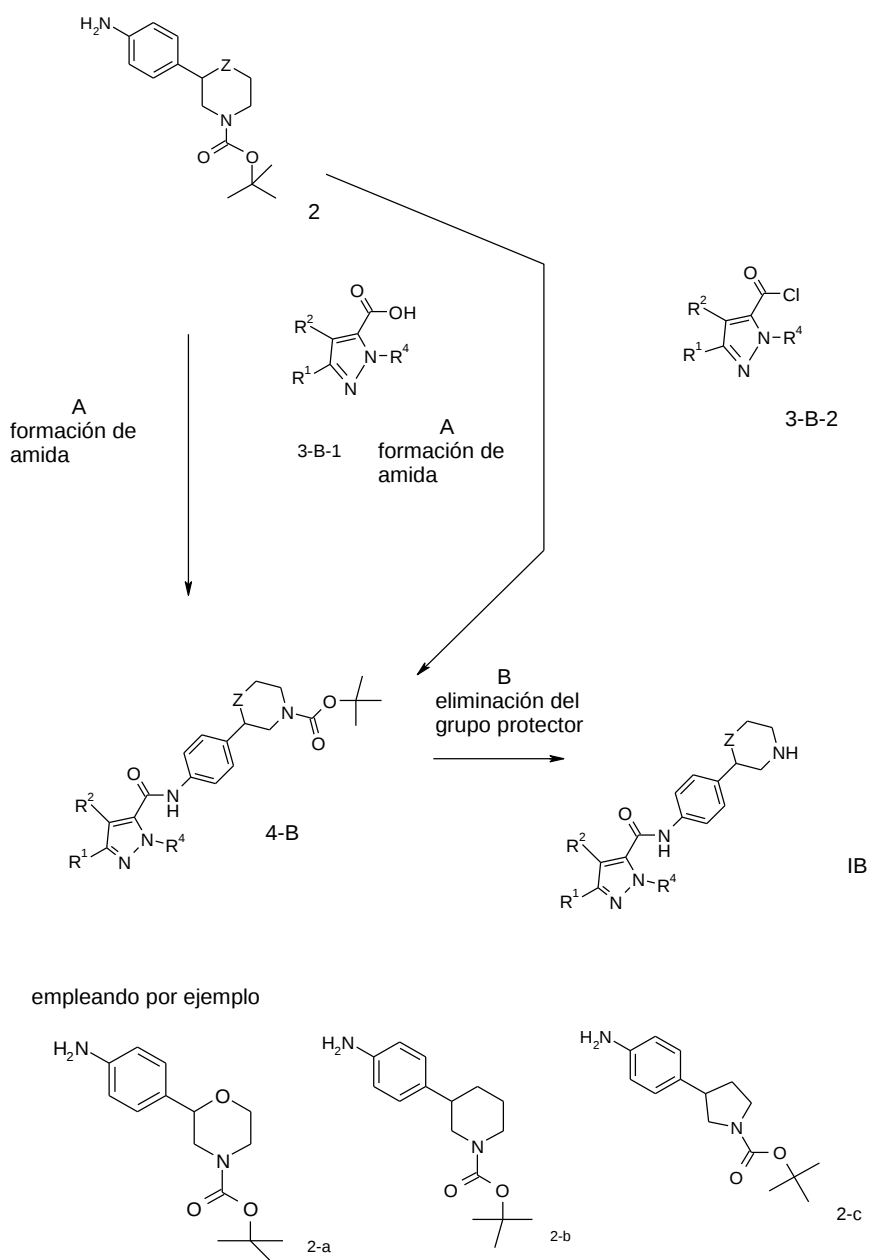
metilmorfolina, en disolventes halogenados del tipo DMF, diclorometano o 1,2- dicloroetano o de disolventes etéreos, por ejemplo el éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME.

Las condiciones preferidas son: el HBTU con N- metil- morfolina en DMF a 60°C durante 18 horas.

- 5 Paso B: La eliminación del grupo BOC protector de N puede efectuarse con ácidos inorgánicos, por ejemplo el HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o con ácidos orgánicos, por ejemplo el CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p- toluenosulfónico, en disolventes del tipo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, dioxano, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

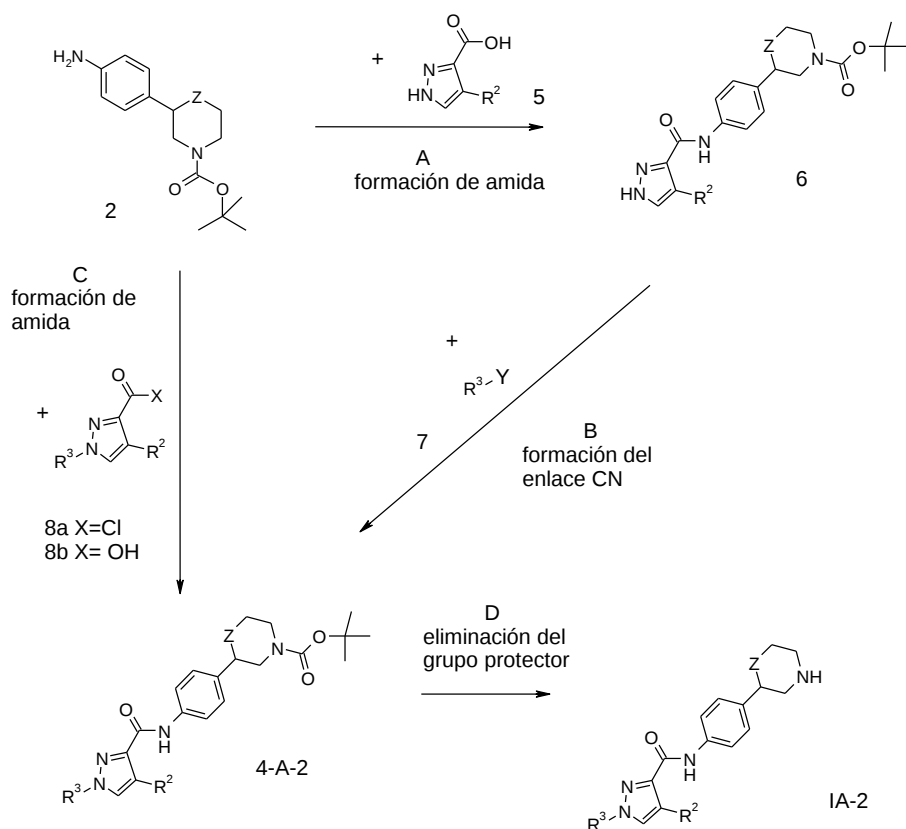
- 10 Las condiciones preferidas son: HCl en dioxano a 60°C durante 1- 20 h.

Esquema 2



- 15 Las condiciones del proceso son las mismas que se han descrito para el esquema 1.

Esquema 3



5 en el que:

Y es halógeno, R^2 es hidrógeno o alquilo inferior; R^3 es fenilo opcionalmente sustituido por uno más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano o alcoxi inferior sustituido por halógeno, o es piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es pirimidinilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior sustituido por halógeno, o es pirazinilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alquilo inferior sustituido por halógeno; y Z es un enlace, $-CH_2-$ u $-O-$;

Paso A: la formación de la amida 6 puede llevarse a cabo por una reacción de condensación entre una amina 2 y el ácido 1H- pirazol- 3- carboxílico 5, empleando un reactivo selectivo de condensación, por ejemplo el cloruro de 4-(4,6- dimetoxi- 1,3,5- triazin- 2- il)- 4- metilmorfolinio, en un disolvente del tipo metanol, etanol o isopropanol, a una temperatura de $0^\circ C$ a $50^\circ C$, durante un tiempo de 1 h a 24 h.

Las condiciones preferidas son: el uso del cloruro de 4- (4,6- dimetoxi- 1,3,5- triazin- 2- il)- 4- metilmorfolinio en metanol a $0^\circ C$ durante 1 h y posterior agitación a temperatura ambiente durante 18 horas.

Los ejemplos de aminas 2 apropiadas incluyen los derivados de morfolina protegidos sobre N, por ejemplo el compuesto 2- a [CAS 1002726- 96- 6]; los derivados de piperidina, por ejemplo el 2- b [CAS 875798- 79- 1]; los derivados de pirrolidina, por ejemplo el 2- c [CAS 908334- 28- 1].

Paso B: la formación del enlace C- N puede llevarse a cabo por tratamiento de un haluro de arilo 7 o haluro de heteroarilo 7 con pirazol 6 en presencia de un catalizador de paladio o cobre, un ligando y una base, en disolventes del tipo dioxano, DME, THF, tolueno, DMF y DMSO, a temperaturas elevadas, realizando por ejemplo una reacción de Buchwald- Hartwig catalizada con paladio.

Las condiciones preferidas son: en un tubo sellado se calienta a $100^\circ C$ durante una noche un complejo catalítico de cloroformo y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, 9,9- di- metil- 4,5- bis(difenilfosfino)xanteno catalítico (xantphos) y carbonato de cesio en dioxano con arreglo a una modificación del procedimiento de van Leeuwen y colaboradores (Tetrahedron Lett. 40, 3789- 3790, 1999).

En caso de que el haluro de arilo 7 o el haluro de heteroarilo 7 se active por la sustitución nucleófila en marcha, debida a la presencia de sustituyentes que aceptan electrones, con preferencia en presencia de un grupo trifluorometilo, la condensación con el pirazol 6 puede llevarse a cabo por reacción de estos compuestos en presencia de una base, por ejemplo la diisopropiletilamina, trietil- amina, carbonato potásico o hidruro sódico, en un disolvente del tipo isopropanol, dioxano, sulfóxido de dimetilo, dimetilacetamida o dimetilformamida, a una temperatura entre 50°C y 140°C, durante un tiempo de 1 hora a 24 horas.

Las condiciones preferidas son: calentar la mezcla de los compuestos 6 y 7 con carbonato potásico en dimetilacetamida a 120°C durante 20 horas.

Paso C: la formación de amida puede llevarse a cabo por una reacción de condensación entre una amina 2 y compuestos cloruro de ácido 8a en disolventes halogenados, por ejemplo diclorometano o 1,2- dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina o la N,N- diisopropiletilamina.

Las condiciones preferidas son: trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

Como alternativa, la formación de amida puede realizarse por una reacción de condensación entre una amina 2 y ácidos carboxílicos 8b en presencia de un reactivo de condensación, por ejemplo el DCC, EDC, TBTU, HBTU o HATU, en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina, N,N- diisopropiletilamina o N- metilmorfolina, en disolventes halogenados del tipo DMF, diclorometano o 1,2- dicloroetano o disolventes etéreos, por ejemplo éter de dietilo, dioxano, THF, DME o TBME.

Las condiciones preferidas son: HBTU con N- metil- morfolina en DMF a 60°C durante 18 horas.

Paso D: La eliminación del grupo BOC protector de N puede efectuarse con ácidos inorgánicos, por ejemplo con HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o con ácidos orgánicos, por ejemplo el CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o el ácido p- toluenosulfónico, en disolventes del tipo CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, dioxano, MeOH, EtOH o H₂O, entre 0 y 80°C.

Las condiciones preferidas son: HCl en dioxano a 60°C durante 1- 20 h.

El mismo procedimiento general descrito en el esquema 3 puede realizarse para la obtención de compuestos de la fórmula IB- 2.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos y de los compuestos intermedios aquí descritos puede efectuarse, si se desea, por cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía de columna, cromatografía de capa fina, cromatografía de capa gruesa, cromatografía de líquidos preparativa de alta presión o de baja presión o por una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de los procedimientos idóneos de separación y aislamiento pueden encontrarse en relación con las obtenciones y ejemplos que siguen. Sin embargo, como es obvio, pueden utilizarse también otros procedimientos equivalentes de separación y aislamiento. Las mezclas racémicas de compuestos quirales de la fórmula I pueden separarse por HPLC quiral.

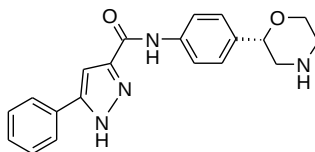
Salas de los compuestos de las fórmulas IA e IB

Los compuestos de las fórmulas IA e IB son básicos y pueden convertirse en las correspondientes sales de adición de ácido. La conversión puede realizarse por tratamiento por lo menos con una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o de ácidos orgánicos, por ejemplo de ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p- toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por ejemplo, se disuelve la base libre en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo en éter de dietilo, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. Se mantiene la temperatura entre 0°C y 50°C. La sal resultante precipita espontáneamente y puede disolverse en un disolvente menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de las fórmulas IA e IB pueden convertirse en las bases libres correspondientes por tratamiento por lo menos una cantidad estequiométrica equivalente de una base idónea, por ejemplo del hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco y similares.

Ejemplo 1

clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamida



5 a) (S)- 2- (4- (5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)- morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se mezclan el (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (100 mg, 359 μ moles, 1,00 eq.), el ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico (87,9 mg, 467 μ moles, 1,3 eq.) (CAS- 1134- 49- 2), N- metilmorfolina (109 mg, 118 μ l, 1,08 mmoles, 3 eq.) y HBTU (204 mg, 539 μ moles, 1,5 eq.) con DMF (3,75 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 16,5 horas. Se vierte la mezcla sobre agua (10 ml) y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna (6 g de gel de sílice (63- 200A), eluyente: heptano/EtOAc = 2:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (120 mg, 74,5%). EM (ISP): 449,5 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15 b) clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamida
A una solución del (S)- 2- (4- (5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (120 mg, 268 μ moles, 1,00 eq.) en dioxano (0,5 ml) se le añade HCl 4M en dioxano (1,00 ml, 4,01 mmoles, 15 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 h. Se añaden a la mezcla 10 ml de dioxano, se filtra la suspensión, se lava con éter y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido blanco (82,3 mg, 79,9%). EM (ISP): 349,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Obtención del (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo:

Paso a): (S)- 2- (4- bromofenil)morfolina:

25 Se separan 2,27 g de la (RS)- 2- (4- bromo- fenil)- morfolina (CAS- 1131220- 82- 0) en una columna Chiralpak IA (8x32 cm) empleando n- heptano/etanol (1:11) + 0,1% de DEA.
(S)- 2- (4- bromo- fenil)- morfolina: se recoge entre 7,6 min y 9,4 min.
Rendimiento: 0,97 g (42,9%) con un 97,4% de e.e.
30 (R)- 2- (4- bromo- fenil)- morfolina: se recoge entre 9,8 min y 13,9 min.
Rendimiento: 0,99 g (43,6%) con 97,4% de e.e.

Paso b) (S)- 2- (4- bromofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo

35 Se tratan la (S)- 2- (4- bromo- fenil)- morfolina (36,3 g, 150 mmoles) y la N,N- diisopropiletilamina (23,3 g, 31,4 ml, 180 mmoles) en THF (360 ml) con dicarbonato de di- tert- butilo (39,3 g, 180 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t. amb. durante 17 h, se concentra con vacío, se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido cítrico 1M (2x100 ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Se cristaliza el material en bruto en hexano, obteniéndose 47,1 g (92%) del (S)- 2- (4- bromofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 344,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Paso c) (S)- 2- (4- (difenilmetilenoamino)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo:

45 En atmósfera de argón se disuelven el (S)- 2- (4- bromofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (47 g, 137 mmoles), difenilmetanimina (29,9 g, 27,6 m, 165 mmoles), BINAP (6,41 g, 10,3 mmoles) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,14 g, 3,43 mmoles) en tolueno seco y desaireado (940 ml) y se tratan con tert- butóxido sódico (18,5 g, 192 mmoles). Se agita a 90°C la mezcla de color marrón oscuro durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante de color amarillo- marrón con tolueno (700 ml), se enfría a t.amb. y se extrae dos veces con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se diluye el producto en bruto con 300 ml de hexano, se agita durante 1 h y se filtra, formándose un sólido anaranjado (68 g), que se purifica por cromatografía de columna (1,3 kg de gel de sílice, acetato de etilo al 20% en heptano). Se reúnen las fracciones, se concentran, se suspenden en hexano, se agitan durante 17 h, se filtran y se secan con alto vacío, obteniéndose 54,1 g (89%) de un sólido amarillo. EM (ISP): 443,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

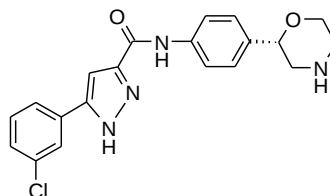
Paso d) (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo

55 Se agita a 60°C durante 2 h una suspensión de (S)- 2- (4- (difenilmetilenoamino)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (54,1 g, 122 mmoles), formiato amónico (116 g, 1,83 moles) y Pd al 5 % sobre C (6,5 g, 3,06 mmoles) en metanol (930 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y agua. Se extrae la fase orgánica dos veces con HCl 0,5M. Se reúnen las fases acuosas, se basifican con NaOH 2M y se

extraen dos veces con DCM. Se secan las fases orgánicas con sulfato magnésico, se filtran y se secan con vacío, obteniéndose 31,95 g de un sólido blanco mate. EM (ISP): 279,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 2

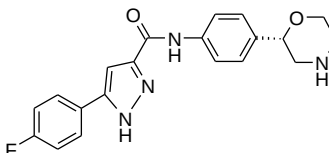
5 clorhidrato de la (S)- 3- (3- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- cloro- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 595610- 50- 7) en lugar del ácido 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 383,12 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 3

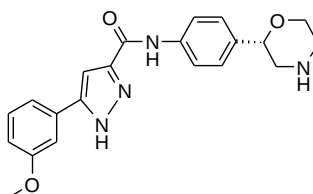
15 clorhidrato de la (S)- 3- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (4- fluor- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 870704- 22- 6) en lugar del ácido 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 367,15 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 4

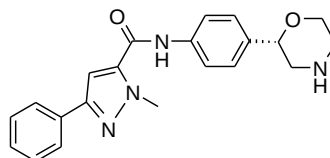
clorhidrato de la (S)- 3- (3- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- metoxi- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 834868- 54- 1) en lugar del ácido 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 379,17 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 5

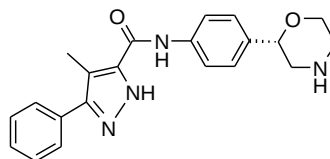
30 clorhidrato de la (S)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)- fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 1- metil- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 10250- 64- 3) en lugar del ácido 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 363,18 ($[M+H]^+$).

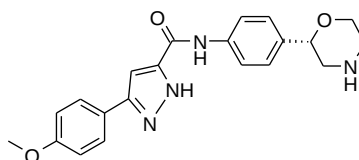
Ejemplo 6

clorhidrato de la (S)- 4- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)- fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 4- metil- 5- fenil- 2H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 879770- 33- 9) en lugar del ácido 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxílico. Sólido blanco mate. EM (ISP): 363,5 ([M+H]⁺).

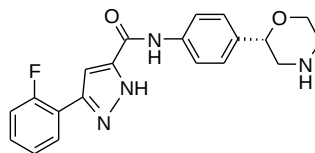
- 10 Ejemplo 7
clorhidrato de la (S)- 3- (4- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (4- metoxi- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 27069- 16- 5) en lugar del ácido 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 379,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 8

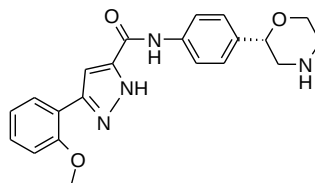
- 20 clorhidrato de la (S)- 3- (2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (2- fluor- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 859155- 87- 6) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 367,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 9

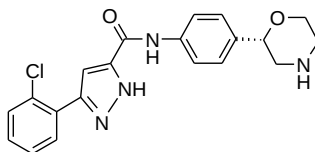
- 30 clorhidrato de la (S)- 3- (2- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (2- metoxi- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 834868- 54- 1) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 379,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 10

clorhidrato de la (S)- 3- (2- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

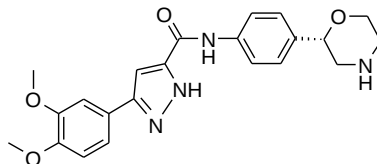


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 3- (2- clorofenil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 890621- 13- 3) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 383,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 11

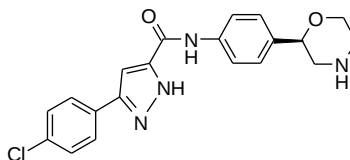
clorhidrato de la (S)- 3- (3,4- dimetoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3,4- dimetoxi- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 909857- 88- 1) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco mate. EM (ISP): 409,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 12

20 clorhidrato de la (R)- 3- (4- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo en lugar del (S)- 2- (4- amino- fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y el ácido 3- (4- cloro- fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 54006- 63- 2) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco mate. EM (ISP): 383,1 ([M+H]⁺).

Obtención de (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo:

30

Paso a) (R)- 2- (4- bromofenil)morfolina:

Se separan 2,27 g de la (RS)- 2- (4- bromo- fenil)- morfolina (CAS- 1131220- 82- 0) en una columna Chiralpak IA (8x32 cm) empleando n- heptano/etanol (1:11) + 0,1% de DEA.

35 (S)- 2- (4- bromo- fenil)- morfolina: se recoge entre 7,6 min y 9,4 min.

Rendimiento: 0,97 g (42,9%) con un 97,4% de e.e.

(R)- 2- (4- bromo- fenil)- morfolina: se recoge entre 9,8 min y 13,9 min.

Rendimiento: 0,99 g (43,6%) con un 97,4% de e.e.

40 Paso b) (R)- 2- (4- bromofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo:

Se tratan la (R)- 2- (4- bromofenil)morfolina (6 g, 24,8 mmoles) y N,N- diisopropiletilamina (3,84 g, 5,19 ml, 29,7 mmoles) en THF (60 ml) con dicarbonato de di- tert- butilo (6,49 g, 29,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 17 h, se concentra con vacío, se diluye con acetato de etilo, se lava con ácido cítrico 1M, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Se cristaliza el material en bruto en heptano/acetato de etilo, obteniéndose 8,48 g (87%) del (R)- 2- (4- bromofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo en forma de sólido blanco. EM (ISP): 344,1 ([M+H]⁺).

45

Paso c) (R)- 2- (4- (difenilmetilenoamino)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo:

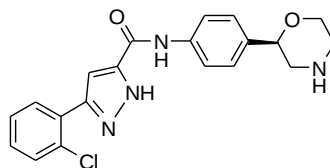
En atmósfera de argón se disuelven el (R)- 2- (4- bromofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (5,4 g, 15,8 mmoles), difenilmetanimina (3,43 g, 3,17 ml, 18,9 mmoles), BINAP (737 mg, 1,18 mmoles) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (361 mg, 0,39 mmoles) en tolueno seco y desaireado (108 ml) y se tratan con tert- butóxido sódico (2,12 g, 22,1 mmoles). Se agita la mezcla de color marrón oscuro a 90°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante de color amarillo- marrón con tolueno (100 ml), se enfría a t.amb. y se extrae dos veces con agua. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se diluye el producto en bruto con 50 ml de hexano, se agita durante 1 h y se filtra, formándose un sólido amarillo (7,4 g) que se purifica por cromatografía de columna (50 g gel de sílice, acetato de etilo del 5% al 15% en heptano). Se reúnen las fracciones, se concentran, se suspenden en hexano, se agitan durante 17 h, se filtran y se secan con alto vacío, obteniéndose 6,15 g (86%) de un sólido amarillo. EM (ISP): 443,4 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Paso d) (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo:

Se agita a 60°C durante 2 h una suspensión del (R)- 2- (4- (difenilmetilenoamino)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (6 g, 13,6 mmoles), formiato amónico (12,8 g, 203 mmoles) y Pd al 5 % sobre C (721 mg, 0,339 mmoles) en metanol (103 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y agua. Se extrae la fase orgánica dos veces con HCl 0,5M. Se reúnen las fases acuosas, se basifican con NaOH 2M y se extrae dos veces con DCM. Se secan las fases orgánicas con sulfato magnésico, se filtran y se secan con vacío, obteniéndose 3,04 g de un sólido blanco mate. EM (ISP): 279,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 13

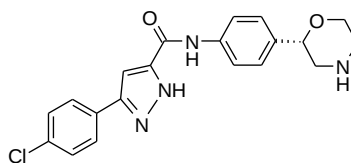
clorhidrato de la (R)- 3- (2- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (obtenido en el ejemplo 12) en lugar del (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y el ácido 3- (2- clorofenil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 890621- 13- 3) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 383,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 14

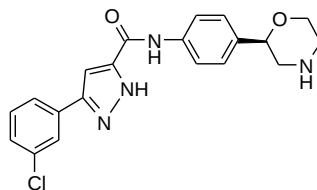
clorhidrato de la (S)- 3- (4- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 3- (4- clorofenil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 54006- 63- 2) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco mate. EM (ISP): 383,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 15

clorhidrato de la (R)- 3- (3- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

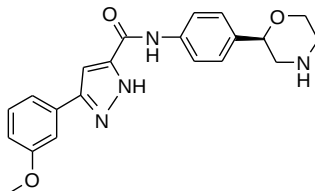


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (obtenido en el ejemplo 12) en lugar del (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y el ácido 3- (3- clorofenil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 595610- 50- 7) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 383,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 16

clorhidrato de la (R)- 3- (3- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



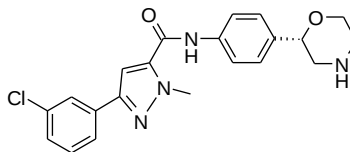
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (obtenido en el ejemplo 12) en lugar del (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y el ácido 3- (3- metoxifenil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 890591- 64- 7) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 379,2 ([M+H]⁺).

15

Ejemplo 17

clorhidrato de la (S)- 3- (3- clorofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

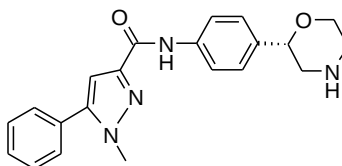


20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- cloro- fenil)- 2- metil- 2H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 93618- 32- 7) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 397,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18

clorhidrato de la (S)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)- fenil)- 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamida

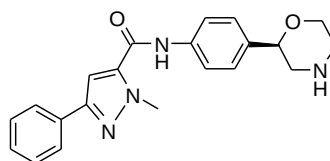


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 1- metil- 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 10199- 53- 8) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco mate. EM (ISP): 363,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 19

clorhidrato de la (R)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)- fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida



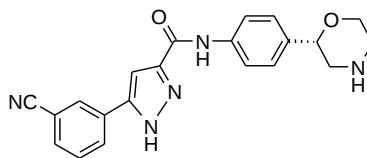
40

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (obtenido en el ejemplo 12) en lugar del (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de

tert- butilo y el ácido 1- metil- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 10250- 64- 3) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 363,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 20

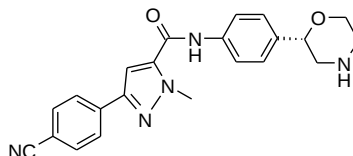
5 clorhidrato de la (S)- 5- (3- cianofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- ciano- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 1242427- 10- 6) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 374,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 21

15 clorhidrato de la (S)- 3- (4- cianofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 3- (4- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 388,0 ([M+H]⁺).

Obtención del ácido 3- (4- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico:

25 Paso a) (Z)- 4- (4- cianofenil)- 2- hidroxí- 4- oxobut- 2- enoato de etilo:

En un frasco seco y en atmósfera de argón se introduce el sodio (317 mg, 13,8 mmoles, 1,00 eq.) en porciones sobre etanol (9,0 ml). (La temperatura sube a 60°C.) Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se le añade por goteo el oxalato de dietilo (2,01 g, 1,87 ml, 13,8 mmoles, 1,00 eq.) y después el 4- acetilbenzonitrilo (2 g, 13,8 mmoles, 1,00 eq.) en etanol (3,00 ml). Se forma un sólido blanco. Se agita la mezcla reaccionante con un agitador mecánico durante una noche y se hace el seguimiento del progreso de la reacción por CCF. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se enfría el residuo a 0°C y se añade agua al frasco. Se añade HCl 1M a esta solución (pH = 3) y se extrae esta solución dos veces con EtOAc. Se lava la fase orgánica tres veces con 20 ml de salmuera. Se seca la fase orgánica resultante con MgSO₄, se filtra y se concentra con vacío, formándose un sólido blanco mate. Se mezcla este sólido blanco mate con éter a 0°C. Se filtra la suspensión, obteniéndose un sólido blanco (2,082 g, 61,6%).

Paso b) 3- (4- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo:

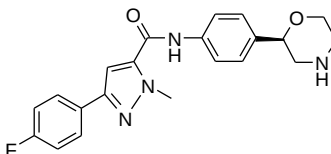
40 En atmósfera de argón se disuelve el (Z)- 4- (4- cianofenil)- 2- hidroxí- 4- oxobut- 2- enoato de etilo (500 mg, 2,04 mmoles, 1,00 eq.) en etanol (10 ml) a t.amb. Se añade por goteo la metilhidrazina (95,9 mg, 110 µl, 2,04 mmoles, 1,00 eq.) (la solución vira al amarillo). Se agita la solución a t.amb. durante una noche, se calienta a 50°C durante 6 h, se enfría a t.amb. y se concentra con vacío. Se purifica el residuo directamente por cromatografía de columna (20 g) heptano/EtOAc = 9/1, obteniéndose el pirazol esperado (173 mg, 33,2%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 256,3 ([M+H]⁺).

45 Paso c) ácido 3- (4- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico:

50 A una solución de 3- (4- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxilato de etilo (70 mg, 274 µmoles, 1,00 eq.) en THF (5 ml) y MeOH (1,00 ml) se le añade LiOH 1M (548 µl, 548 µmoles, 2 eq.). Se agita la mezcla durante a t.amb. durante aprox. 8 h, se trata con agua y HCl 1N (pH = 3). Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas resultantes, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto deseado (55 mg, 88,3%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 228,2 (M+1).

Ejemplo 22

clorhidrato de la (S)- 3- (4- fluorfenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



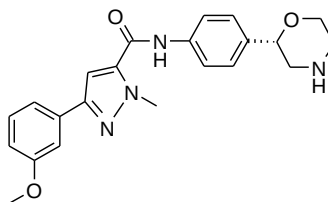
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (4- fluor- fenil)- 2- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 943863- 70- 5) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 381,1 ($[M+H]^+$).

10

Ejemplo 23

clorhidrato de la (S)- 3- (3- metoxifenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



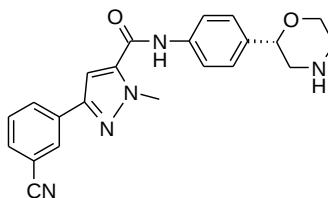
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- metoxi- fenil)- 2- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 1022575- 47- 8) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 381,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 24

20

clorhidrato de la (S)- 3- (3- cianofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



25

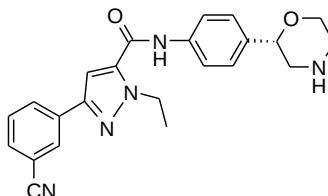
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 3- (3- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido ligeramente marrón. EM (ISP): 388,0 ($[M+H]^+$).

Obtención del ácido 3- (3- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico: de modo similar al ácido 3- (4- ciano- fenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico, descrito en el ejemplo 21.

30

Ejemplo 25

clorhidrato de la (S)- 3- (3- cianofenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



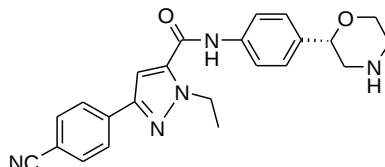
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 3- (3- cianofenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 5- carboxílico en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco mate. EM (ISP): 402,1 ($[M+H]^+$).

Obtención del ácido 3- (3- cianofenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 5- carboxílico: de modo similar al ácido 3- (4- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico, descrito en el ejemplo 21.

Ejemplo 26

5 clorhidrato de la (S)- 3- (4- cianofenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

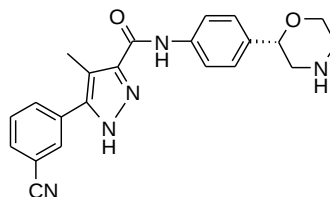


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 3- (4- cianofenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 5- carboxílico en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco mate. EM (ISP): 402,1 ([M+H]⁺).

Obtención del ácido 3- (4- cianofenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 5- carboxílico: de modo similar al ácido 3- (4- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico, descrito en el ejemplo 21.

Ejemplo 27

15 clorhidrato de la (S)- 5- (3- cianofenil)- 4- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- cianofenil)- 4- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido marrón. EM (ISP): 388,1 ([M+H]⁺).

Obtención del ácido 5- (3- cianofenil)- 4- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico:

25 Paso a) (Z)- 4- (3- cianofenil)- 1- etoxi- 3- metil- 1,4- dioxo- but- 2- en- 2- olato de litio:

En atmósfera de argón, a una solución de LiHMDS 1M en THF (7,94 ml, 7,94 mmoles, 1,00 eq.) en Et₂O (50 ml) agitada con agitador magnético se le añade por goteo a - 78°C una solución del 3- propionil- benzonitrilo (1,264 g, 7,94 mmoles, 1,00 eq.) en Et₂O (10,0 ml). Después se agita la mezcla a la misma temperatura durante 45 min más y se le añade por goteo el oxalato de dietilo (1,22 g, 1,13 ml, 8,34 mmoles, 1,05 eq.). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 3 días. Se recoge por filtración el precipitado formado, se lava con éter de dietilo y se seca con vacío, obteniéndose la sal de litio deseada en forma de sólido amarillo (929 mg, 44,1%).

35 Paso b) 5- (3- cianofenil)- 4- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo:

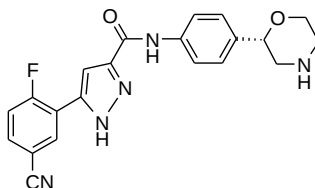
A una solución de (Z)- 4- (3- cianofenil)- 1- etoxi- 3- metil- 1,4- dioxobut- 2- en- 2- olato de litio (400 mg, 1,51 mmoles, 1,00 eq.) en etanol (10 ml) se le añade a t.amb. el clorhidrato de hidrazina (113 mg, 1,65 mmoles, 1,093 eq.), formándose una solución anaranjada. Se agita la mezcla resultante a la misma temperatura durante una noche. Pasado 1 día se elimina el disolvente a presión reducida y se añade salmuera a la mezcla. Se extrae la solución dos veces con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto deseado en forma de goma amarilla (114 mg, 26,6%). EM (ISP): 256,0 ([M+H]⁺).

Paso c) ácido 3- (3- cianofenil)- 1- metil- 1H- pirazol- 5- carboxílico:

45 A una solución del 5- (3- cianofenil)- 4- metil- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (100 mg, 392 μmoles, 1,00 eq.) en THF (5 ml) y MeOH (1,00 ml) se le añade el LiOH 1M (2,35 ml, 2,35 mmoles, 6 eq.). Se agita la mezcla durante una noche. Se añade agua y HCl 1N (pH = 1) al residuo, se extrae esta fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas resultantes, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto deseado (52 mg, 52,6%) en forma de sólido amarillo. EM (ISP): 228,1 (M+1).

Ejemplo 28

clorhidrato de la (S)- 5- (5- ciano- 2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

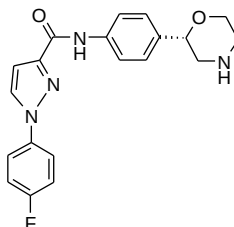


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (5- ciano- 2- fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido marrón. EM (ISP): 392,0 ([M+H]⁺).

10 Obtención del ácido 5- (5- ciano- 2- fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico: de modo similar al ácido 5- (3- ciano- fenil)- 4- metil- 1H- pirazol- 3- carboxílico, descrito en el ejemplo 21.

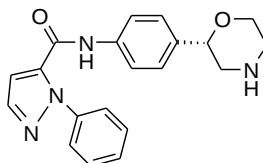
Ejemplo 29

clorhidrato de la (S)- 1- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



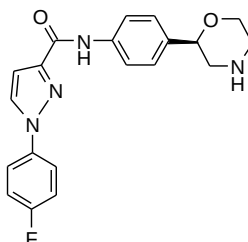
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 1- (4- fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 1152535- 34- 6) en THF en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico en DMF. Sólido blanco. EM (ISP): 367,0 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 30
clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 1- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico (CAS- 1133- 77- 3) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 349,1 ([M+H]⁺).

30 Ejemplo 31
clorhidrato de la (R)- 1- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

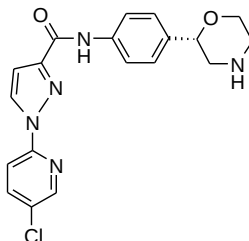


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo en lugar del (S)- 2- (4- aminofenil)- morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y el ácido 1- (4-

fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 1152535- 34- 6) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 367,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32

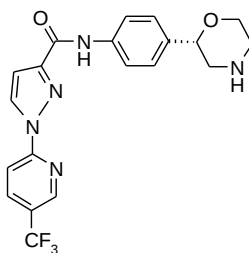
5 clorhidrato de la (S)- 1- (5- cloropiridin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47 empleando la 2- bromo- 5- cloropiridina en lugar de la 2- cloro- 5- (trifluormetil)pirimidina en el paso b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 384,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 33

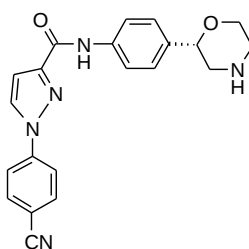
clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluormetil)piridin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47 empleando la 2- bromo- 5- (trifluormetil)piridina en lugar de la 2- cloro- 5- (trifluormetil)pirimidina en el paso b). Sólido blanco. EM (ISP): 418,2 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 34

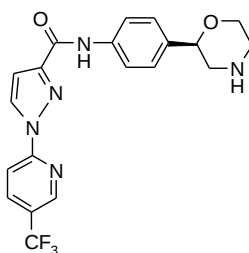
clorhidrato de la (S)- 1- (4- cianofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47 empleando el 2- bromo- benzonitrilo en lugar de la 2- cloro- 5- (trifluormetil)pirimidina en el paso b). Sólido blanco mate. EM (ISP): 374,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 35

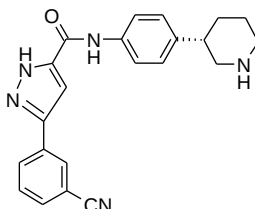
30 clorhidrato de la (R)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluormetil)piridin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo en lugar del (S)- 2- (4- aminofenil)- morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y el ácido 1- (5- tri- fluometil- piridin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 1006962- 72- 6) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 418,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 36

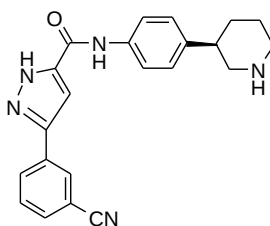
clorhidrato de la (S)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (piperidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- ciano- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 1242427- 10- 6) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 372,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 37

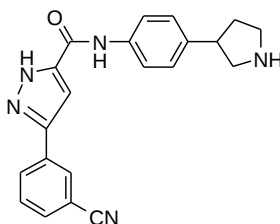
clorhidrato de la (R)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (piperidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo en lugar del (S)- 2- (4- amino- fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y el ácido 5- (3- ciano- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 1242427- 10- 6) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 372,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 38

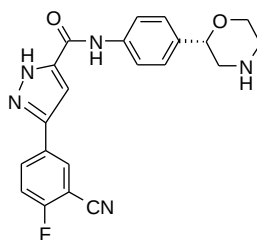
clorhidrato de la (rac)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (pirrolidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el 3- (4- amino- fenil)- pirrolidina- 1- carboxilato de tert- butilo (CAS- 908334- 28- 1) en lugar del (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y el ácido 5- (3- ciano- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (CAS- 1242427- 10- 6) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 357,8 ([M+H]⁺).

Ejemplo 39

clorhidrato de la (S)- 5- (3- ciano- 4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- ciano- 4- fluor- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (obtenido del modo indicado a continuación: a- d) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 392,1 ([M+H]⁺).

Obtención del ácido 5- (3- ciano- 4- fluor- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico:

a) (Z)- 4- (3- bromo- 4- fluorfenil)- 1- etoxi- 1,4- dioxobut- 2- en- 2- olato de litio: a una solución 1M de LiHMDS en THF (9,22 ml, 9,22 mmoles, 1 eq.) agitada con agitador magnético se le añade a - 78°C el Et₂O (31,2 ml), formándose una solución amarilla. En atmósfera de argón se añade a esta mezcla por goteo una solución de la 1- (3- bromo- 4- fluorfenil)etanona (2 g, 9,22 mmoles, 1,00 eq.) en Et₂O (15,6 ml). Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 45 min más. Se le añade por goteo el oxalato de dietilo (1,41 g, 1,31 ml, 9,68 mmoles, 1,05 eq.). Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 2 días más. Se recoge por filtración el precipitado formado, se lava con éter de dietilo y se seca con vacío, obteniéndose la sal de litio deseada en forma de sólido ligeramente amarillo (2,677 g, 89,9%).

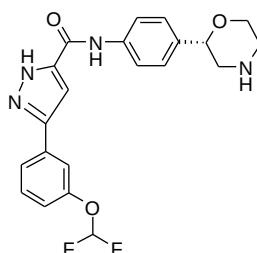
b) 5- (3- bromo- 4- fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo: A una solución del (Z)- 4- (3- bromo- 4- fluorfenil)- 1- etoxi- 1,4- dioxobut- 2- en- 2- olato de litio (600 mg, 1,86 mmoles, 1,00 eq.) en etanol (25 ml) se le añade a t.amb. la hidrazina monohidratada (139 mg, 2,03 mmoles, 1,093 eq.), formándose una suspensión blanca, pasada 1 h la suspensión se convierte en solución. Se agita la mezcla resultante durante una noche. Después de 1 día la reacción ha finalizado. Se agita, se elimina el disolvente a presión reducida y se añade salmuera a la mezcla, se extrae la solución dos veces con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el 5- (3- bromo- 4- fluor- fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo en forma de sólido blanco (460 mg, 79,1%). EM (ISP): 314,8 ([M+H]⁺).

c) 5- (3- ciano- 4- fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo: se calienta en el microondas a 160°C durante 30 min una mezcla del 5- (3- bromo- 4- fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (300 mg, 958 μmoles, 1,00 eq.), cianuro de cinc (65,2 mg, 556 μmoles, 0,58 eq.) y Pd(PPh₃)₄ (111 mg, 95,8 μmoles, 0,1 eq.) en DMF (2 ml) (almacenado con tamices moleculares). Se reparte la mezcla entre EtOAc (40 ml) y NH₄OH 2N (40 ml). Se extrae la fase orgánica con NH₄OH 2N, se lava con salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se purifica la mezcla en bruto por cromatografía de columna (10 g), eluyente: heptano/EtOAc = 95/5, obteniéndose el compuesto nitrilo deseado en forma de sólido cristalino blanco (180 mg, 72,5%). EM (ISP): 260,0 ([M+H]⁺).

d) ácido 5- (3- ciano- 4- fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico: A una solución del 5- (3- ciano- 4- fluorfenil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (180 mg, 694 μmoles, 1,00 eq.) en THF (5,00 ml) y MeOH (1 ml) se le añade LiOH 1M (4,17 ml, 4,17 mmoles, 6 eq.). Se agita la mezcla durante una noche. Después de la adición del LiOH, la solución vira al anaranjado. Al residuo se le añaden agua y HCl 1N (pH = 1), se extrae esta fase acuosa dos veces con acetato de etilo; se reúnen las fases orgánicas resultantes y se lavan con salmuera. Después se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto deseado (45 mg, 22,4%) en forma de sólido blanco. EM (ISP): 232,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 40

clorhidrato de la (S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1 empleando el ácido 5- (3- difluormetoxi- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxílico (obtenido del modo indicado a continuación: a- c) en lugar del ácido 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 415,2 ([M+H]⁺).

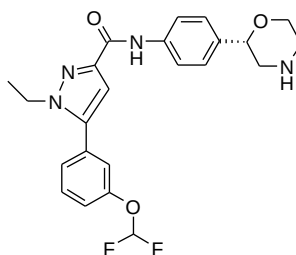
5 Obtención del ácido 5- (3- difluormetoxi- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxílico:

10 a) 5- (3- difluormetoxi- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxilato de metilo: A una solución del (Z)- 4- (3- (difluormetoxi)fenil)- 2- hidroxi- 4- oxobut- 2- enoato de metilo (CAS- 832741- 03- 4) (800 mg, 2,94 mmoles, 1,00 eq.) en etanol (20 ml) se le añade a t.amb. el clorhidrato de hidrazina (220 mg, 3,21 mmoles, 1,093 eq.), formándose una suspensión anaranjada. Se agita la mezcla resultante a la misma temperatura durante una noche. Pasado 1 día, la reacción ha finalizado. Se agita, se elimina el disolvente a presión reducida, se añade salmuera a la mezcla, se extrae la solución dos veces con AcOEt, se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (630 mg, 79,9%). EM (ISP): 269,0 ([M+H]⁺).

15 b) ácido 5- (3- difluormetoxi- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxílico: A una solución del 5- (3- difluormetoxi- fenil)- 2H- pirazol- 3- carboxilato de metilo (620 mg, 2,31 mmoles, 1,00 eq.) en THF (10 ml) y MeOH (2,00 ml) se le añade LiOH 1M (13,9 ml, 13,9 mmoles, 6 eq.), formándose una solución marrón. Se agita la mezcla durante una noche. Después de la adición del LiOH, la solución vira al anaranjado. Se añade agua y HCl 1N al residuo (pH = 1), se extrae esta fase acuosa dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas resultantes y se lavan con salmuera. Después se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto deseado (510 mg, 86,8%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 255,0 ([M+H]⁺).

Ejemplo 41

25 clorhidrato de la (S)- 5- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



30 a) (S)- 2- (4- (3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo: en un matraz de fondo redondo de 25 ml se mezclan el ácido 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxílico (515 mg, 2,03 mmoles, 1,1 eq.) (obtención descrita en el ejemplo 40), (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (513 mg, 1,84 mmoles, 1,00 eq.) (obtención descrita en el ejemplo 1), N- metilmorfolina (559 mg, 608 µl, 5,53 mmoles, 3 eq.), HBTU (1,05 g, 2,76 mmoles, 1,5 eq.) y DMF (2 ml), formándose una solución amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche. Se vierte la mezcla sobre agua (10 ml) y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con NaHCO₃, salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con

35 vacío, formándose una mezcla en bruto de color marrón. Se diluye esta mezcla con heptano, se agita durante 15 minutos y se filtra la suspensión. Se lava el sólido resultante varias veces con heptano, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido marrón (550 mg, 58,0%).

40 b) (S)- 2- (4- (5- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo y (S)- 2- (4- (3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 5- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo: a una mezcla del (S)- 2- (4- (3- (3- (difluormetoxi)- fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (70 mg, 136 µmoles, 1,00 eq.), carbonato potásico (41,4 mg, 299 µmoles, 2,2 eq.) y DMF (2 ml) se le añade el yodoetano (25,5 mg, 13,2 µl, 163 µmoles, 1,2 eq.) y se agita a t.amb. durante una noche. Se añade agua a la mezcla resultante y se extrae la fase orgánica con agua y salmuera, se seca la fase orgánica con

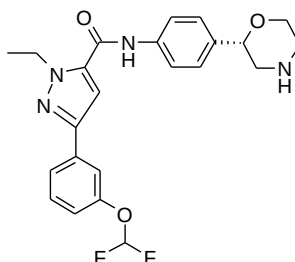
45 MgSO₄, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose compuesto en bruto en forma de mezcla de isómeros, que se separan por cromatografía de columna (cartucho de 10 g), obteniéndose el (S)- 2- (4- (5- (3- (difluor- metoxi)fenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)- morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (17 mg, 23,0%) y el (S)- 2- (4- (3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 5- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (27 mg, 36,6%).

50 c) clorhidrato de la (S)- 5- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida: a una solución de (S)- 2- (4- (5- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (17 mg) en dioxano (40,8 µl) se le añade HCl 4M en dioxano (117 µl, 470 µmoles, 15 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche. Se añaden a la mezcla 2 ml de éter de dietilo y se agita a temp. ambiente durante 15 min. Se filtra la mezcla y se concentra con alto vacío, obteniéndose el clorhidrato

55 esperado en forma de sólido blanco (9 mg, 60,0%). EM (ISP): 443,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 42

clorhidrato de la (S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



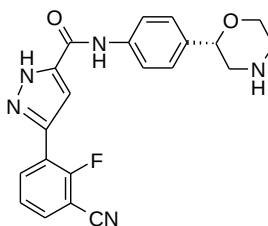
5

A una solución del (S)- 2- (4- (3- (difluor- metoxi)fenil)- 1- etil- 1H- pirazol- 5- carboxamido)fenil)- morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (27 mg) (obtenido en el ejemplo 41, b)) en dioxano (40,8 µl) se le añade HCl 4M en dioxano (117 µl, 470 µmoles, 15 eq.). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche. Se añaden a la mezcla 2 ml de éter de dietilo y se agita a temp. ambiente durante 15 min. Se filtra la mezcla y se concentra con alto vacío, obteniéndose el clorhidrato esperado en forma de sólido blanco (15 mg, 63%). EM (ISP): 443,1 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 43

clorhidrato de la (S)- 3- (3- ciano- 2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida



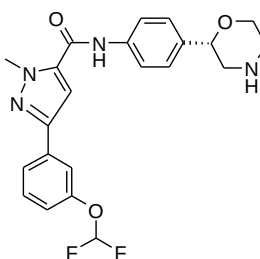
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 39 empleando la 1- (3- bromo- 2- fluorfenil)etanona en lugar de la 1- (3- bromo- 4- fluorfenil)etanona. Sólido blanco. EM (ISP): 392,1 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 44

clorhidrato de la (S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

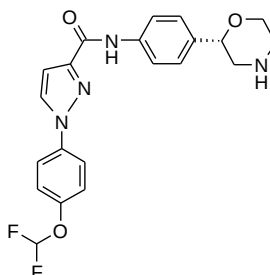


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 42 empleando el yoduro de metilo en lugar del yodo- etano. Sólido blanco. EM (ISP): 429,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 45

clorhidrato de la (S)- 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



5

a) 2- cloro- 2- (2- (4- (difluormetoxi)fenil)hidrazono)- acetato de etilo

Se disuelve la 4- (difluormetoxi)anilina (796 mg, 5 mmoles) en ácido tetrafluorobórico (2,38 g, 1,7 ml, 13,0 mmoles) y agua (2 ml). Se enfría a 0°C y se le añade lentamente una solución de nitrito sódico (345 mg, 5,0 mmoles) en agua (0,75 ml). Se agita la mezcla durante 30 min, se recoge por filtración el precipitado grueso y se lava con éter de dietilo (unos 3 ml). Se disuelve el sólido ligeramente rojo en 1,5 ml de acetona y se le añaden 5 ml de éter de dietilo. Se agita durante 15 min con enfriamiento, se filtra el sólido blanco, se lava con éter de dietilo y se seca con alto vacío durante 15 min, obteniéndose el tetrafluorborato de 4- difluormetoxi- bencenodiazonio. Se añade esta sal de diazonio (851 mg, 3,3 mmoles) a una solución del 2- cloro- 3- oxobutanoato de etilo (494 mg, 420 µl, 3 mmoles) en piridina (0,8 ml) y agua (0,8 ml). Se agita a - 5°C la suspensión muy viscosa durante 30 min. Se filtra el sólido, se lava con agua enfriada con hielo y se seca con vacío, obteniéndose un sólido anaranjado (0,67 g, 76%). EM (ISP): 293,1 ([Cl³⁵]M+H)⁺, 295,2 ([Cl³⁷]M+H)⁺.

10

15

b) 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo

Se disuelve el 2- cloro- 2- (2- (4- (difluormetoxi)fenil)- hidrazono)acetato de etilo (585 mg, 2 mmoles) se disuelve en tolueno (4 ml) y se le añaden el 2,5- norbornadieno (906 mg, 1 ml, 9,83 mmoles) y la trietilamina (587 mg, 808 µl, 5,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 30 min y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido y se lava con tolueno. Se concentra la fracción orgánica, se disuelve el residuo resultante en xileno (12 ml) y se mantiene en ebullición a reflujo durante 2 horas. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna (50 g de gel de sílice, diclorometano), obteniéndose 387 mg (69%) de un sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 283,1 ([M+H]⁺).

20

25

c) ácido 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico

A una solución del 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxilato de etilo (350 mg, 1,24 mmoles) en una mezcla de THF (3,1 ml), metanol (1,6 ml) y agua (1,6 ml) se le añade el hidróxido de litio hidratado (89 mg, 3,72 mmoles). Se calienta la solución a 80°C durante 2 h. Se elimina la mayor parte del disolvente orgánico a presión reducida. Se añaden una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo y se separa la fase orgánica. Se acidifica la fase acuosa por adición de ácido clorhídrico acuoso del 25% y se extrae la mezcla 2 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran. Se seca el producto con vacío y se emplea directamente para el paso siguiente.

30

35

d) (S)- tert- butilo 2- (4- (1- (4- (difluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato

Se mezclan el (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (110 mg, 0,39 mmoles), el ácido 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxílico (100 mg, 0,39 mmoles), HBTU (167 mg, 0,44 mmoles) y N- metilmorfolina (119 mg, 130 µl, 1,18 mmoles) con DMF (2 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 17 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, acetato de etilo del 30 al 50 % en heptano), obteniéndose un sólido blanco mate (130 mg, 64%). EM (ISP): 459,4 (100%, [M-tBu+H]⁺), 515,4 (5%, [M+H]⁺).

40

45

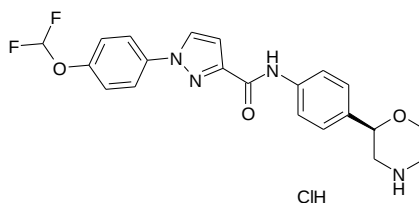
e) clorhidrato de la (S)- 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

Se disuelve el (S)- 2- (4- (1- (4- (difluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (130 mg, 0,25 mmoles) en dioxano (0,6 ml) y se le añade una solución de HCl en dioxano (4M, 0,12 ml, 3,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante una noche. Se enfría, se le añade éter, se separa el sólido por filtración, se lava con éter y se seca con vacío, obteniéndose el clorhidrato de la (S)- 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida (90 mg, 79%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 415,4 ([M+H]⁺).

50

Ejemplo 46

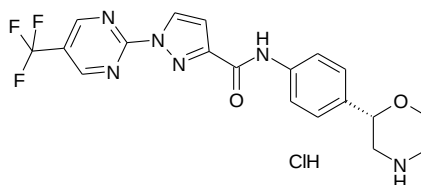
clorhidrato de la (R)- 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 45 empleando el (R)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo en lugar del (S)- 2- (4- aminofenil)- morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo en el paso c). Sólido blanco mate. EM (ISP): 415,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 47

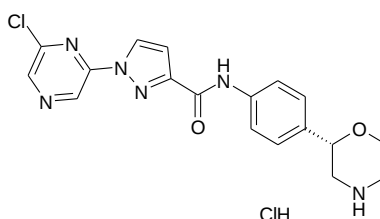
clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluor- metil)pirimidin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



- 15 a) (S)- 2- (4- (1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo
Se disuelve el ácido 1H- pirazol- 3- carboxílico (560 mg, 5 mmoles) en metanol (62 ml) y se le añade el (S)- 2- (4- aminofenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (1,39 g, 5 mmoles). Se enfría la solución a 0°C y durante 1 hora se añade por goteo a la mezcla reaccionante el cloruro de 4- (4,6- dimetoxi- 1,3,5- triazin- 2- il)- 4- metilmorfolinio (1,8 g, 6,5 mmoles) disuelto en 5 ml de metanol. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante dos horas y a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora el disolvente, se disuelve el residuo en diclorometano y se adsorbe sobre gel de sílice. Se purifica el material por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, EtOAc del 30% al 50% en heptano), obteniéndose un sólido blanco (1,61 g; 86,%) que se emplea para el paso siguiente.
- 20 b) (S)- 2- (4- (1- (5- (trifluormetil)pirimidin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo
Se disuelven el (S)- 2- (4- (1H- pirazol- 3- carboxamido)- fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (33 mg, 0,089 mmoles) y la 2- cloro- 5- (trifluormetil)pirimidina (16,2 mg, 0,089 mmoles) en DMSO (0,7 ml) y se les añade el carbonato potásico (24,5 mg, 0,177 mmoles). Se coloca la mezcla reaccionante en un agitador Büchi a 120°C durante 20 horas. Se enfría la mezcla, se le añade agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (5 g de gel de sílice, EtOAc del 25% al 50% en heptano), obteniéndose un sólido blanco mate (11 mg, 24%). EM (ISP): 463,1 (100%, $[M-tBu+H]^+$), 519,3 (10%, $[M+H]^+$).
- 30 c) clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (4- (trifluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 4- carboxamida
Se disuelve el (S)- 2- (4- (1- (5- (trifluormetil)pirimidin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (11 mg, 21,2 µmoles) en dioxano (80 µl), se le añade una solución de HCl en dioxano (79,6 µl, 318 µmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 2 horas. Se enfría, se le añade éter de dietilo, se filtra el sólido y se lava con éter de dietilo, obteniéndose el clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (4- (trifluormetoxi)fenil)- 1H- pirazol- 4- carboxamida (7 mg, 70%) en forma de sólido blanco mate. EM (ISP): 419,3 ($[M+H]^+$).
- 40

Ejemplo 48

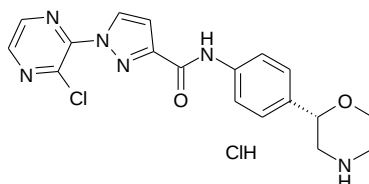
clorhidrato de la (S)- 1- (6- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47 empleando 2,6- dicloropirazina en lugar de la 2-cloro- 5- (trifluormetil)pirimidina en el paso b). Sólido amarillo. EM (ISP): 385,3 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 387,3 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$). ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 49

clorhidrato de la (S)- 1- (3- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



a) (S)- 2- (4- (1- (3- cloropirazin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo

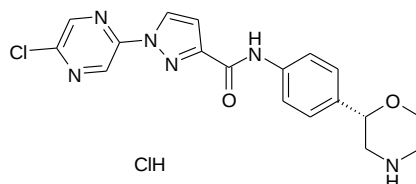
Se disuelven el (S)- 2- (4- (1H- pirazol- 3- carboxamido)- fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (90 mg, 0,24 mmoles) y la 2,3- dicloropirazina (43 mg, 0,29 mmoles) en dimetilacetamida (2 ml) y se les añade el carbonato potásico (67 mg, 0,48 mmoles). Se coloca la mezcla reaccionante en un agitador Büchi a 80°C durante 16 horas. Para completar la reacción se añade una cantidad suplementaria de 2,3- dicloropirazina (10 mg) y se continúa la agitación a 120°C durante 2 h más. Se enfría la mezcla, se le añade agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, EtOAc del 25% al 50% en heptano), obteniéndose una goma blanca mate (48 mg, 42%). EM (ISP): 429,3 (100%, $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$), 485,4 (10%, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

b) clorhidrato de la (S)- 1- (3- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

Se disuelve el (S)- 2- (4- (1- (3- cloropirazin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamido)fenil)morfolina- 4- carboxilato de tert- butilo (44 mg, 90,7 μmoles) en dioxano (0,35 ml), se le añade una solución de HCl en dioxano (340 μl , 1,36 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 90 min. Se evapora el disolvente y se recrystaliza el residuo en una mezcla de acetato de etilo y etanol, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo (27 mg, 70%). EM (ISP): 385,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 387,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$). ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 50

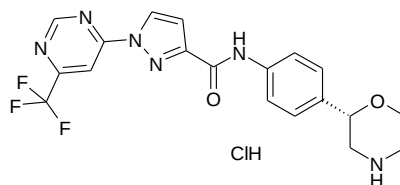
clorhidrato de la (S)- 1- (5- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 49 empleando la 2,5- dicloropirazina en lugar de la 2,3- dicloropirazina en el paso a). Sólido blanco mate. EM (ISP): 385,2 ($[[\text{Cl}^{35}]\text{M}+\text{H}]^+$), 387,2 ($[[\text{Cl}^{37}]\text{M}+\text{H}]^+$). ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 51

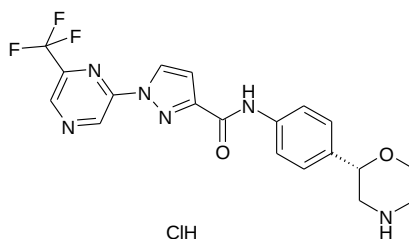
clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (6- (trifluormetil)pirimidin- 4- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 49 empleando la 4- cloro- 6- (trifluormetil)pirimidina en lugar de la 2,3- dicloropirazina en el paso a). Sólido blanco. EM (ISP): 419,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 52

clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (6- (trifluormetil)pirazin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

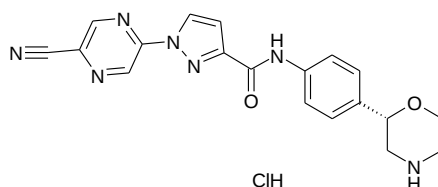


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 49 empleando la 2- yodo- 6- (trifluormetil)pirazina en lugar de la 2,3- dicloropirazina en el paso a). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 419,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 53

10 clorhidrato de la (S)- 1- (5- cianopirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida

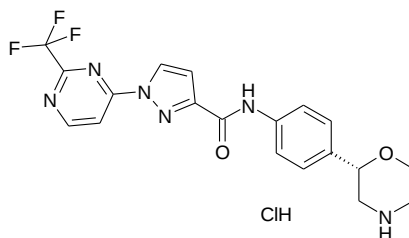


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 49 empleando el 5- bromopirazina- 2- carbonitrilo en lugar de la 2,3- dicloropirazina en el paso a). Sólido ligeramente amarillo. EM (ISP): 376,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 54

clorhidrato de la (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (2- (trifluormetil)pirimidin- 4- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida



20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 49 empleando la 4- cloro- 2- (trifluormetil)pirimidina en lugar de la 2,3- dicloropirazina en el paso a). Sólido ligeramente verde. EM (ISP): 419,2 ([M+H]⁺).

25 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. En concreto, se ha constatado que los compuestos de la presente invención tienen buena afinidad con los receptores asociados con las aminas traza (TAARs), en especial con el TAAR1.

Se investigan los compuestos con arreglo al ensayo descrito a continuación.

30

Materiales y métodos

Construcción de plásmidos de expresión de los TAAR y líneas celulares transfectadas estables

Para la construcción de plásmidos de expresión se amplifican las secuencias codificadoras del TAAR1 humano, de rata y de ratón, a partir del DNA genómico, esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. [14]. Se aplica el sistema llamado Expand High Fidelity PCR System (Roche Diagnostics) con 1,5 mM Mg²⁺ y se clonan los productos de la PCR purificados en el vector de clonación pCR2.1- TOPO (Invitrogen) con arreglo a las instrucciones del fabricante. Los productos de la PCR se subclonan en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California) y se verifica la secuencia de los vectores de expresión antes de su introducción en las líneas celulares.

40

Se cultivan células HEK293 (ATCC, nº CRL- 1573) esencialmente del modo descrito por Lindemann y col. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas estables se transfectan células HEK293 con los plásmidos de expresión pIRESneo2 que contienen las secuencias que codifican al TAAR (descritas antes) con lipofectamina 2000

(Invitrogen) con arreglo a las instrucciones del fabricante y 24 h después de la transfección se suplementa el medio de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un período de cultivo de unos 10 d se aíslan los clones, se expanden y se comprueba su capacidad de respuesta frente a las aminas traza (todos los compuestos se adquieren a Sigma) con el sistema de ensayo llamado cAMP Biotrak Enzyme Immunoassay (EIA) (Amersham) con arreglo al procedimiento EIA de no acetilación facilitado por el fabricante. Para los estudios posteriores se emplean las líneas celulares monoclonales que presentan una EC₅₀ estable durante un período de cultivo de 15 pasajes.

Ensayo de fijación de radioligando sobre TAAR1 de rata

Preparación de membrana y fijación del radioligando

Se mantienen las células HEK- 293 que expresan de modo estable el TAAR1 de rata a 37°C con un 5 % de CO₂ en medio DMEM de alta concentración de glucosa, que contiene suero fetal bovino (10 %, inactivado con calor a 56°C durante 30 min), penicilina/estreptomicina (1 %) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Se sacan las células de los frascos de cultivo empleando tripsina/EDTA, se lavan dos veces con PBS enfriado con hielo (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺), se centrifugan a 1.000 rpm a 4°C durante 5 min, se congelan y se almacenan a - 80°C. Se suspende el culote en 20 ml de HEPES- NaOH (20 mM, pH 7,4), que contiene EDTA 10 mM, y se homogeneiza en un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14.000 rpm durante 20 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4°C durante 30 min. A continuación se separa el líquido sobrenadante y se descarta; se suspende de nuevo el culote en 20 ml de HEPES- NaOH (20 mM, pH 7,4), que contiene EDTA 0,1 mM, y se homogeneiza en un Polytron (20 s a 14.000 rpm). Se repite este procedimiento y se suspende de nuevo el culote final en HEPES- NaOH que contiene EDTA 0,1 mM y se homogeneiza en un Polytron. Normalmente se almacenan a - 80°C partes alícuotas de 2 ml de porciones de membrana. En cada nuevo lote de membrana se determina la constante de disociación (Kd) mediante una curva de saturación. Se emplea el radioligando de TAAR1 (S)- 4- [(etil- fenil- amino)- metil]- 4,5- dihidro- oxazol- 2- ilamina- [H]³ (descrito en WO 2008/098857) en una concentración igual al valor Kd calculado, que normalmente es 2,3 nM, equivalente a la fijación de aproximadamente un 0,2% del radioligando y una fijación específica que representa aproximadamente el 85% de la fijación total. Se define la fijación inespecífica como la cantidad de (S)- 4- [(etil- fenil- amino)- metil]- 4,5- dihidro- oxazol- 2- ilamina- [H]³ fijada en presencia de ligando no marcado 10 µM. Se ensayan todos los compuestos en un amplio intervalo de concentraciones (de 10 pM a 10 µM) por duplicado. Los compuestos ensayados (20 µl/hoyo) se transfieren a una placa de 96 hoyos profundos (TreffLab) y se les añaden 180 µl de HEPES- NaOH (20 mM, pH 7,4) que contienen MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de fijación), 300 µl del radioligando (S)- 4- [(etil- fenil- amino)- metil]- 4,5- dihidro- oxazol- 2- ilamina- [H]³ en una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 µl de las membranas (resuspendidas a razón de 50 µg de proteína por ml). Se incuban las placas de 96 hoyos profundos a 4°C durante 1 h. Se terminan las incubaciones por filtración rápida a través de placas Unifilter- 96 (Packard Instrument Company) y filtro de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer) preimpregnadas durante 1 h en polietilenimina (0,3%) y se lavan 3 veces con 1 ml de tampón de fijación frío. Después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (PerkinElmer) se sella la placa Unifilter- 96 y pasada 1 h se cuenta la radiactividad empleando un contador de centelleo de microplacas del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

Ensayo de fijación de radioligando sobre TAAR1 de ratón

Preparación de membrana y fijación del radioligando

Se mantienen las células HEK- 293 que expresan de modo estable el TAAR1 de ratón a 37°C con un 5 % de CO₂ en medio DMEM de alta concentración de glucosa, que contiene suero fetal bovino (10 %, inactivado con calor a 56°C durante 30 min), penicilina/estreptomicina (1 %) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Se sacan las células de los frascos de cultivo empleando tripsina/EDTA, se lavan dos veces con PBS enfriado con hielo (sin Ca²⁺ ni Mg²⁺), se centrifugan a 1.000 rpm a 4°C durante 5 min, se congelan y se almacenan a - 80°C. Se suspende el culote en 20 ml de HEPES- NaOH (20 mM, pH 7,4), que contiene EDTA 10 mM, y se homogeneiza en un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14.000 rpm durante 20 s. Se centrifuga el material homogeneizado a 48.000×g a 4°C durante 30 min. A continuación se separa el líquido sobrenadante y se descarta; se suspende de nuevo el culote en 20 ml de HEPES- NaOH (20 mM, pH 7,4), que contiene EDTA 0,1 mM, y se homogeneiza en un Polytron (20 s a 14.000 rpm). Se repite este procedimiento y se suspende de nuevo el culote final en HEPES- NaOH que contiene EDTA 0,1 mM y se homogeneiza en un Polytron. Normalmente se almacenan a - 80°C partes alícuotas de 2 ml de porciones de membrana. En cada nuevo lote de membrana se determina la constante de disociación (Kd) mediante una curva de saturación. Se emplea el radioligando de TAAR1 (S)- 4- [(etil- fenil- amino)- metil]- 4,5- dihidro- oxazol- 2- ilamina- [H]³ (descrito en WO 2008/098857) en una concentración igual al valor Kd calculado, que normalmente es 0,7 nM, equivalente a la fijación de aproximadamente un 0,5% del radioligando y una fijación específica que representa aproximadamente el 70% de la fijación total. Se define la fijación inespecífica como la cantidad de (S)- 4- [(etil- fenil- amino)- metil]- 4,5- dihidro- oxazol- 2- ilamina- [H]³ fijada en presencia de ligando no marcado 10 µM. Se ensayan todos los compuestos en un amplio intervalo de concentraciones (de 10 pM a 10 µM) por duplicado. Los compuestos ensayados (20 µl/hoyo) se transfieren a una placa de 96 hoyos profundos (TreffLab) y se les añaden 180 µl de HEPES- NaOH (20 mM, pH 7,4) que contienen MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de fijación), 300 µl del radioligando (S)- 4- [(etil- fenil- amino)- metil]- 4,5- dihidro- oxazol- 2- ilamina- [H]³ en una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 µl de las membranas (resuspendidas a razón de 50 µg de proteína por ml). Se incuban las placas de 96 hoyos profundos a 4°C durante 1 h. Se terminan las incubaciones por filtración rápida a través de placas Unifilter- 96 (Packard Instrument Company) y filtro de fibra de vidrio GF/C (Perkin Elmer) preimpregnadas durante 1 h en polietilenimina (0,3%) y se lavan 3 veces con 1 ml de tampón de fijación frío. Después de la adición de 45 µl de

Microscint 40 (PerkinElmer) se sella la placa Unifilter- 96 y pasada 1 h se cuenta la radiactividad empleando un contador de centelleo de microplacas del tipo TopCount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Company).

- 5 Los compuestos preferidos presentan un valor K_i (μM) en ratón o en rata referido al TAAR1 comprendido en el intervalo $<0,01 \mu\text{M}$ que se recogen en la tabla siguiente.

ejemplo	K_i (μM) ratón/rata	ejemplo	K_i (μM) ratón/rata	ejemplo	K_i (μM) ratón/rata
1	0,0007/0,0043	19	0,0079/0,0028	37	0,0017/0,0027
2	0,0003/0,0004	20	0,0022/0,0074	38	0,0021/0,0042
3	0,0008/0,0027	21	0,0053/0,0055	39	0,0014/0,003
4	0,001/0,0022	22	0,0023/0,0022	40	0,0005/0,0013
5	0,0072/0,0045	23	0,0064/0,0088	41	0,0025/0,0016
6	0,0016/0,008	24	0,0067/0,0142	42	0,001/0,0021
7	0,0012/0,0049	25	0,0051/0,0078	43	0,0016/0,011
8	0,0009/0,0073	26	0,0734/0,0316	44	0,0663/0,0262
9	0,0014/0,014	27	0,0021/0,0135	45	0,0018/0,0014
10	0,0005/0,0026	28	0,0043/0,0129	46	0,004/0,0006
11	0,0026/0,0127	29	0,0011/0,0024	47	0,0198/0,0196
12	0,0005/0,0004	30	0,1428/1,3212	48	0,0086/0,0118
13	0,0008/0,001	31	0,0013/0,0024	49	0,0142/0,139
14	0,0017/0,0028	32	0,0007/0,0011	50	0,0027/0,0091
15	0,0006/0,0004	33	0,0028/0,0016	51	0,0142/0,0071
16	0,0013/0,0014	34	0,0037/0,0092	52	0,0084/0,0074
17	0,0016/0,0024	35	0,0022/0,0006	53	0,011/0,0298
18	0,0017/0,0254	36	0,0014/0,0138	54	0,0065/0,0088

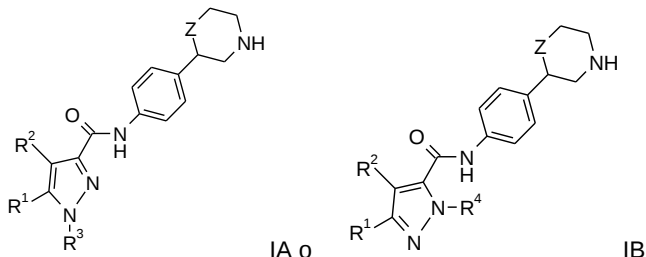
- 10 Los compuestos de las fórmulas IA e IB y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas IA e IB pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.
- 15 Los compuestos de las fórmulas IA e IB pueden procesarse junto con vehículos inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de las preparaciones farmacéuticas. Como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, los ácidos esteáricos o sus sales y similares. Los vehículos idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos y similares. Sin embargo, en función de la sustancia activa es posible que no sea necesario el uso de vehículos para el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales y similares. Los vehículos idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos y similares.
- 25 Las composiciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.
- 30 Los medicamentos que contienen un compuesto de las fórmulas IA e IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención así como un proceso para su producción, que consiste en alojar uno o más compuestos de las fórmulas IA e IB y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas adicionales en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.
- 35 Las indicaciones especialmente preferidas según la presente invención son las que incluyen los trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la depresión, la psicosis, la enfermedad de Parkinson, la ansiedad y el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) y diabetes.
- 40 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, obviamente, tendrá que ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I al día, la cantidad equivalente de una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en una sola dosis o dividirse en subdosis y, además, el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado.

Formulación de tabletas (granulación húmeda)						
5	Elemento	ingrediente	mg/tableta			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2.	lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
	3.	Sta- Rx 1500	6	6	6	30
10	4.	celulosa microcristalina	30	30	30	150
	5.	estearato magnésico	1	1	1	1
	total		167	167	167	831
Procedimiento de fabricación						
15	1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.					
	2. Se secan los gránulos a 50°C.					
	3. Se pasan los gránulos por un equipo de molienda apropiado.					
	4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.					
Formulación de cápsulas						
20	elemento	ingrediente	mg/cápsula			
			5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1.	compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2.	lactosa hidratada	159	123	148	- - -
25	3.	almidón de maíz	25	35	40	70
	4.	talco	10	15	10	25
	5.	estearato magnésico	1	2	2	5
	total		200	200	300	600
Procedimiento de fabricación						
30	1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora apropiada durante 30 minutos.					
	2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.					
	3. Se envasa en cápsulas apropiadas.					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las fórmulas



en las que:

R¹ es hidrógeno o fenilo opcionalmente sustituido por halógeno, CN o alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

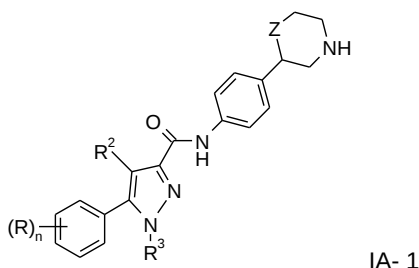
R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇ o es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano o alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno, o es piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, o es pirimidinilo, opcionalmente sustituido por alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, o es pirazinilo, opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ o fenilo;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la fórmula IA- 1 según la reivindicación 1,



en la que:

R es hidrógeno, halógeno, CN, alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

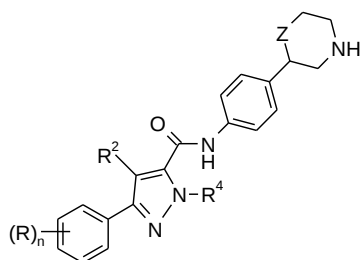
n es el número 1 ó 2; si n = 2, cada R podrá definirse con independencia entre sí;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la fórmula IA- 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, dichos compuestos son:

- (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamida
- (S)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 5- fenil- 1H- pirazol- 3- carboxamida
- (S)- 5- (3- cianofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
- (S)- 5- (3- cianofenil)- 4- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
- (S)- 5- (5- ciano- 2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
- (S)- 5- (3- ciano- 4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida o
- (S)- 5- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida.

4. Un compuesto de la fórmula IB- 1 según la reivindicación 1



IB- 1

5 en la que:

R es hidrógeno, halógeno, CN, alcoxi C₁-C₇ o alcoxi C₁-C₇ sustituido por halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;

10 Z es un enlace, - CH₂- u -O- ;

n es el número 1 ó 2; si n = 2, cada R podrá definirse con independencia entre sí;
o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de la fórmula IB- 1 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 4, cuyos compuestos son:

15

(S)- 3- (3- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (3- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

20 (S)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 4- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (4- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (2- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (2- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

25 (S)- 3- (3,4- dimetoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(R)- 3- (4- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(R)- 3- (2- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (4- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(R)- 3- (3- clorofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

30 (R)- 3- (3- metoxifenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (3- clorofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(R)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 3- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (4- cianofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (4- fluorfenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

35 (S)- 3- (3- metoxifenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (3- cianofenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (3- cianofenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (4- cianofenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (piperidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

40 (R)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (piperidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(rac)- 3- (3- cianofenil)- N- (4- (pirrolidin- 3- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

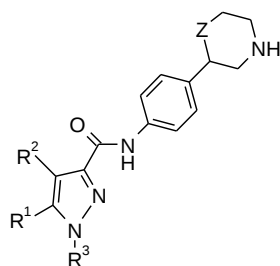
(S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- etil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida

(S)- 3- (3- ciano- 2- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida o

45 (S)- 3- (3- (difluormetoxi)fenil)- 1- metil- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 5- carboxamida.

6. Un compuesto de la fórmula IA- 2 según la reivindicación 1,

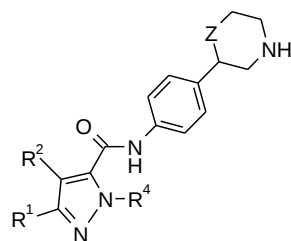


IA- 2

en la que:

- 5 R^1 es hidrógeno
 R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;
 R^3 fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, ciano o alcoxi C_1-C_7 sustituido por halógeno, o es
 10 piridinilo opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_1-C_7 sustituido por halógeno, o es
 pirimidinilo opcionalmente sustituido por alquilo C_1-C_7 sustituido por halógeno, o es
 pirazinilo opcionalmente sustituido por halógeno, ciano o alquilo C_1-C_7 sustituido por halógeno;
 Z es un enlace, - CH_2 - u -O- ;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 7. Un compuesto de la fórmula IA- 2 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 6, cuyos compuestos son:
- (S)- 1- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (R)- 1- (4- fluorfenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (S)- 1- (5- cloropiridin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 20 (S)- 1- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluormetil)piridin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (S)- 1- (4- cianofenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (R)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluormetil)piridin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (S)- 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (R)- 1- (4- (difluormetoxi)fenil)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 25 (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (5- (trifluormetil)pirimidin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (S)- 1- (6- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (S)- 1- (3- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (S)- 1- (5- cloropirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (6- (trifluormetil)pirimidin- 4- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 30 (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (6- (trifluormetil)pirazin- 2- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida
 (S)- 1- (5- cianopirazin- 2- il)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1H- pirazol- 3- carboxamida o
 (S)- N- (4- (morfolin- 2- il)fenil)- 1- (2- (trifluormetil)pirimidin- 4- il)- 1H- pirazol- 3- carboxamida.

8. Un compuesto de la fórmula IB- 2 según la reivindicación 1,



IB- 2

en la que:

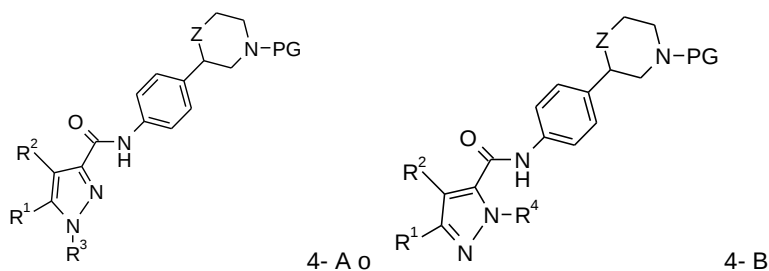
- 40 R^1 es hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_7 ;
 R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_7 o fenilo;
 Z es un enlace, - CH_2 - u -O- ;
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

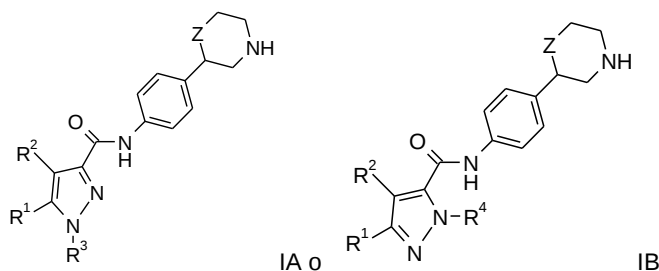
9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ú 8, dicho compuesto es la (S)- N- (4- (morfolin- 2-il)fenil)- 1- fenil- 1H- pirazol- 5- carboxamida.

10. Un proceso para la obtención de un compuesto de las fórmulas IA o IB, definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1- 9, dicho proceso consiste en:

a) eliminar el grupo protector de N de los compuestos de las fórmulas



para formar un compuesto de las fórmulas



en las que PG es un grupo protector de N, elegido entre - C(O)O- tert- butilo y las demás definiciones son las que se indican en la reivindicación y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–9, cuando se obtiene por el proceso según la reivindicación 10.

12. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–9 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–9 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para utilizar en el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 9 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

15. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1–9 para el uso como sustancias terapéuticamente activas en el tratamiento de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la obesidad, la

dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.

- 5 16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1–9 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la depresión, los trastornos de ansiedad, el trastorno bipolar, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), los trastornos relacionados con el estrés, los trastornos psicóticos, la esquizofrenia, las enfermedades neurológicas, la enfermedad de Parkinson, los trastornos neurodegenerativos, la enfermedad de Alzheimer, la epilepsia, la migraña, la hipertensión, el abuso de sustancias y los trastornos metabólicos, los trastornos de ingestión de comida, la diabetes, las complicaciones diabéticas, la
- 10 obesidad, la dislipidemia, los trastornos de consumo y asimilación de energía, los trastornos y malfunción de la temperatura corporal, la homeostasis, los trastornos del sueño y del ritmo circadiano y los trastornos cardiovasculares.