

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 193**

51 Int. Cl.:

C07D 231/18 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07D 231/20 (2006.01)

C07D 231/38 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 493/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2011 E 11806858 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2594559**

54 Título: **Compuesto de pirazol**

30 Prioridad:

15.07.2010 JP 2010160705

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

01.04.2016

73 Titular/es:

**SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.
(100.0%)**

**6-8, Dosho-machi 2-chome, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8524, JP**

72 Inventor/es:

**SASAKI, IZUMI;
TOYODA, TOMOHIRO;
YOSHINAGA, HIDEFUMI;
NATSUTANI, ITARU y
TAKAHASHI, YOKO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 565 193 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

Compuesto de pirazol

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un medicamento que comprende un novedoso derivado del pirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente activo. En detalle, La presente invención se relaciona con un medicamento para tratar la depresión, la ansiedad y similar o para prevenir una recaída de las mismas, el cual tiene acción antagonista de 5-HT_{2C}, en particular, acción agonista inversa de 5-HT_{2C}, y acción inhibitoria de la recaptación de serotonina.

Técnica antecedente

15 La depresión es una enfermedad crónica que puede afectar a personas de todas las edades. Entre los diversos antidepresivos de uso actual, el de más éxito es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (de aquí en adelante, abreviado de forma opcional como "ISRS") Los ISRS tienen una acción inhibitoria de la recaptación de la serotonina más elevada que la acción inhibitoria de la recaptación de dopamina o noradrenalina. Los ISRS incluyen, por ejemplo, 3' fluvoxamina, citalopram, sertralina y paroxetina, los cuales juegan el papel principal en el tratamiento farmacológico para la depresión.

Dichos ISRS tienen menores efectos secundarios, en comparación con un antidepresivo tricíclico (de aquí en adelante, abreviado de forma opcional como "ACT"), que se conoce como antidepresivo convencional, y, por tanto, los ISRS se usan ampliamente como antidepresivos altamente seguros. Por otra parte, también se indican algunos problemas de los ISRS, Los problemas incluyen, por ejemplo, que lleva un largo plazo de 3 a 8 semanas ejercer una acción antidepresiva suficiente; síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, y diarrea, y el llamado síndrome de activación, tal como el inicio o exacerbación del síntoma de ansiedad e inquietud aparecen como efectos secundarios, en particular, poco después de que se administra un ISRS; y el índice de remisión del tratamiento con un ISRS solo es de alrededor de 1/3, lo cual no es suficiente para el efecto terapéutico. Concretamente, los ISRS muestran un comienzo lento e insuficiente de la acción antidepresiva, pero los efectos secundarios aparecen rápidamente. Por tanto, poco después de administrar un ISRS, el cumplimiento con el mismo suele verse afectado de forma adversa. Además, los ISRS tienen un problema al aumentar el riesgo de suicidio poco después de la administración, ya que el comienzo de la acción antidepresiva es lento y entonces el paciente recupera su iniciativa antes de que el paciente experimente una mejoría suficiente de su síntoma depresivo. Por consiguiente, se ha deseado desarrollar un nuevo antidepresivo para el cual la acción antidepresiva es rápida y la acción antidepresiva es potente.

Se conoce que un ligando de serotonina 2C (de aquí en adelante, abreviado de forma opcional como "5-HT_{2C}"), puede afectar a la liberación de serotonina y dopamina en una corteza cerebral de rata (p. ej., Neuropsychopharmacology, (2004), 29, 1782-1789 (5-HT), Synapse, (2000), 36, 205-221(DA)). Se piensa que el mecanismo de control de la liberación de una monoamina tal como serotonina y dopamina por el receptor 5-HT_{2C} es como se menciona más adelante. La neurona serotoninérgica y la neurona dopaminérgica están controladas de forma supresora por la neurona gabaminérgica (de GABA *gamma-aminobutyric acid*, ácido gamma-aminobutírico) en el núcleo dorsal del rafe y el área tegmentaria ventral que son el origen de cada núcleo, respectivamente. Existen receptores 5-HT_{2C} en la neurona gabaminérgica. Cuando los receptores se estimulan, se promueve la liberación de GABA para inhibir a la neurona serotoninérgica y a la neurona dopaminérgica. Concretamente, se piensa que cuando se inhiben los receptores 5-HT_{2C} se suprime la liberación de GABA en el núcleo de origen para promover la liberación de una monoamina tal como serotonina y dopamina en las cortezas o los hipocampos prefrontales, que son dianas de proyección de cada neurona. Además, se ha publicado que los compuestos que tienen la acción agonista inversa para el receptor 5-HT_{2C} presentan una acción promotora de liberación de monoamina más potente que los compuestos que tienen únicamente la acción inhibitoria del mismo (p.ej., The Journal of Neuroscience, (2004), 24, 3235-3241).

Se ha publicado que una combinación de un ISRS y un antagonista/agonista inverso de 5-HT_{2C} puede incrementar de forma precoz el nivel de serotonina en las cortezas prefrontales de rata en comparación con el caso de un ISRS solo (por ejemplo, Neuropsychopharmacology, (2004), 29, 1782-1789). Por consiguiente, se espera que un compuesto que tenga tanto acción inhibitoria de la recaptación de serotonina como acción antagonista/agonista inversa de 5-HT_{2C} presente la acción antidepresiva en un paciente que sufre de depresión en un estadio precoz.

Por otra parte, como experimento para incrementar la acción antidepresiva, se ha publicado que una terapia de combinación de un ISRS y un fármaco estabilizador del ánimo tal como carbonato de litio y triyodotirosina, así como una terapia de combinación de un antidepresivo convencional que tiene la acción inhibitoria de recaptación de serotonina tal como un ACT y un ISRS, y un agonista de dopamina tal como bromocriptina, son eficaces para un paciente que sufre depresión, el cual es resistente a la monoterapia con un ISRS (p.ej., Biol psychiatry (1996), 40, 152). Por consiguiente, se espera que la activación tanto de la neurona serotoninérgica como de la neurona dopaminérgica presente una potente acción antidepresiva para un paciente que sufre de una amplia gama de depresión.

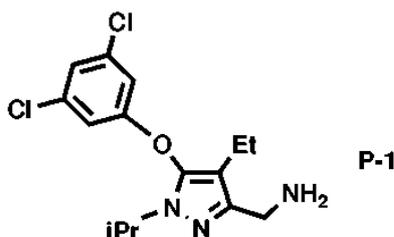
En la práctica clínica, un ISRS es útil como fármaco ansiolítico, pero se necesitan varias semanas para el comienzo de su efecto terapéutico, como es el caso de la terapia de la depresión, lo cual es un problema. Además, se ha publicado que un antagonista o agonista inverso de 5-HT_{2C} también presenta la acción ansiolítica en una variedad de modelos animales de ansiedad (p. ej., *British Journal of Pharmacology*, (1996), 117, 427-434, *European Journal of Pharmacology*, (2006) 553, 171-184). Por consiguiente, se espera que un compuesto que tiene tanto acción inhibitoria de la recaptación de serotonina como acción antagonista/agonista inversa de 5-HT_{2C} presente una potente acción ansiolítica.

Se sabe que, entre los pacientes que sufren depresión, el índice de pacientes que sufren depresión que va acompañada con síntoma de ansiedad es alto, y, además, el síntoma de depresión acompañada con síntoma de ansiedad tiene tendencia a prolongarse, por tanto, los pacientes que sufren depresión que se acompañan de síntoma de ansiedad tienen tendencia a ser resistentes a la terapia con un ISRS (p. ej., *Psychological Medicine*, (2004), 34, 1299-1308). Por consiguiente, se piensa que un antidepresivo que tenga una potente acción ansiolítica será muy útil en la terapia de la depresión.

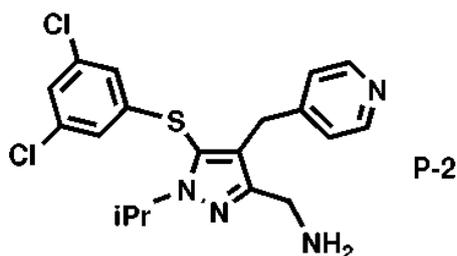
Desde el punto de vista mencionado anteriormente, se espera que un compuesto que tenga tanto la acción inhibitoria de la recaptación de serotonina como la acción antagonista de 5-HT_{2C}, en particular, la acción agonista inversa de 5-HT_{2C} puede activar tanto la neurona serotoninérgica como la neurona dopaminérgica mediante el incremento de la cantidad de serotonina liberada por la acción inhibitoria de la recaptación de serotonina y el incremento indirecto de la cantidad de dopamina liberada por la acción antagonista de 5-HT_{2C}. Por consiguiente, se espera que dicho compuesto sea un nuevo antidepresivo útil para un paciente que sufre de una amplia gama de depresión, que presente un rápido comienzo de su acción y tenga una acción antidepresiva y ansiolítica potente. Se ha deseado desarrollar un nuevo medicamento que comprende dicho nuevo compuesto. Por ejemplo, el documento US 2007/0105843 A divulga una combinación de un medicamento que tiene la acción inhibitoria de recaptación de serotonina y un medicamento que tiene la acción antagonista de 5-HT_{2C} y usa un compuesto que tiene tanto la acción inhibitoria de recaptación de serotonina como la acción antagonista de 5-HT_{2C} como fármaco antidepresivo o ansiolítico, pero no divulga específicamente ningún compuesto que tenga tanto la acción inhibitoria de la recaptación de serotonina como la acción antagonista de 5-HT_{2C}, en particular, la acción agonista inversa de 5-HT_{2C},

Por ejemplo, Las referencias de patente 1 a 5 mencionadas anteriormente publican un compuesto en el que el grupo aminometilo está ligado a la posición 3 del anillo de pirazol.

La Referencia de Patente 1 divulga, por ejemplo, un derivado de 3-aminometilpirazol de la siguiente fórmula P-1. Sin embargo, la estructura del mismo difiere de la del presente compuesto en que el compuesto de la Referencia de Patente 1 tiene un grupo isopropilo y un grupo fenoxi sustituido como un sustituyente en la posición 1 y 5 del anillo de pirazol, respectivamente. Además, la Referencia de Patente 1 se refiere a un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, pero no divulga ni sugiere la acción de recaptación de la serotonina, la acción antagonista de 5-HT_{2C} o la acción antagonista inversa de la 5-HT_{2C}.

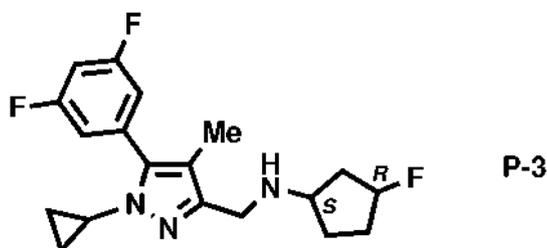


La Referencia de Patente 2 divulga, por ejemplo, un derivado de 3-aminometilpirazol de la siguiente fórmula P-2. Sin embargo, la estructura del mismo difiere de la del presente compuesto en que el compuesto de la Referencia de Patente 2 tienen un grupo isopropilo, un grupo piridilmetilo y un grupo feniltio sustituido como un sustituyente en la posición 1, 4 y 5 del anillo de pirazol, respectivamente. Además, la Referencia de Patente 2 se refiere a un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH, pero no divulga ni sugiere la acción de recaptación de la serotonina, la acción antagonista de 5-HT_{2C} o la acción antagonista inversa de la 5-HT_{2C}.

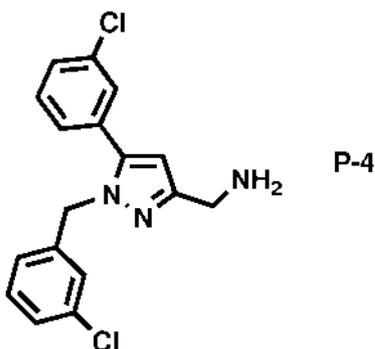


50

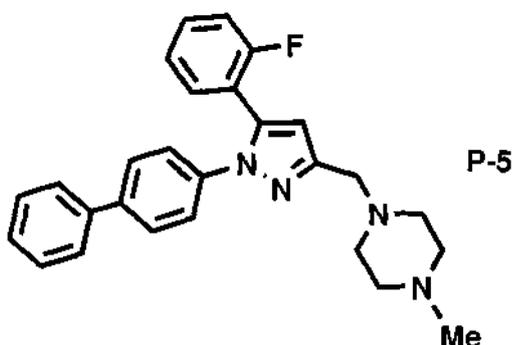
La Referencia de Patente 3 divulga, por ejemplo, un derivado de 3-aminometilpirazol de la siguiente fórmula P-3. Sin embargo, la estructura del mismo difiere de la del presente compuesto en que el compuesto de la Referencia de Patente 3 tiene un grupo ciclopropilo y un grupo fenilo sustituido como un sustituyente en la posición 1 y 5 del anillo de pirazol, respectivamente. Además, la Referencia de Patente 3 se refiere a un inhibidor de nociceptina, pero no divulga ni sugiere la acción de recaptación de la serotonina, la acción antagonista de 5-HT_{2C} o la acción antagonista inversa de la 5-HT_{2C}.



La Referencia de Patente 4 divulga, por ejemplo, un derivado de 3-aminometilpirazol de la siguiente fórmula P-4. Sin embargo, la estructura del mismo difiere de la del presente compuesto en que el compuesto de la Referencia de Patente 4 tiene un grupo fenilo sustituido como un sustituyente en la posición 5 del anillo de pirazol. Además, la Referencia de Patente 4 divulga el derivado de pirazol como un intermedio sintético, pero no divulga ni sugiere la acción de recaptación de la serotonina, la acción antagonista de 5-HT_{2C} o la acción antagonista inversa de la 5-HT_{2C}.



La Referencia de Patente 5 y la Referencia de Patente 6 divulgan, por ejemplo, un derivado de 3-piperazinilmetilpirazol de la siguiente fórmula P-5. Sin embargo, la estructura del mismo difiere de la del presente compuesto en que el compuesto de las Referencias de Patente 5 y 6 tiene un grupo bifenilo y un grupo fenilo sustituido como un sustituyente en la posición 1 y 5 del anillo de pirazol, respectivamente. Además, la Referencia de Patente 6 divulga que el derivado de pirazol tiene tanto acción antagonista de 5-HT_{2C} como acción antagonista 5-HT_{2A}, pero no divulga ni sugiere la acción de recaptación de serotonina.



Documentos de la técnica anterior

(Referencia de Patente)

[Referencia de Patente 1] documento WO 2004/074257

[Referencia de Patente 2] documento WO 2002/100853

[Referencia de Patente 3] documento WO 2007/037513

[Referencia de Patente 4] documento WO 2009/004171

[Referencia de Patente 5] documento WO 2003/031435

[Referencia de Patente 6] documento WO 2004/089931

Se divulgan pirazoles adicionales con actividad inhibidora 5-HT_{2c} en el documento WO 2003/057673 y en el documento EP 1884513.

5

Sumario de la invención

Problema técnico

10 El propósito de la presente invención es proporcionar un nuevo inhibidor de la recaptación de serotonina que tenga acción antagonista de 5-HT_{2c}, en particular, acción agonista inversa de 5-HT_{2c}, el cual sea útil como medicamento para tratar la depresión o la ansiedad (trastorno por ansiedad), o prevenir la recaída de las mismas.

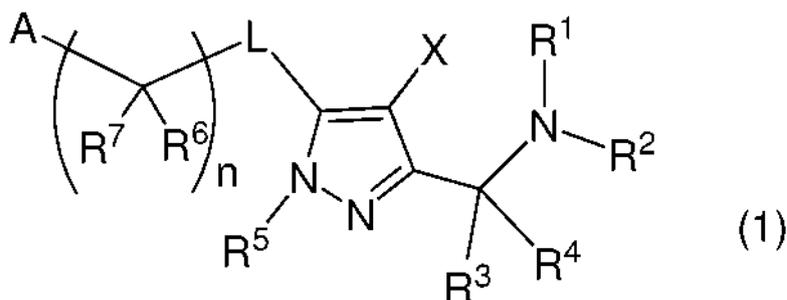
Solución al problema

15

Los presentes inventores han estudiado extensamente para resolver el problema y después han encontrado que un compuesto que tiene una estructura de pirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene tanto la acción antagonista de 5-HT_{2c} (en particular, la acción agonista 5HT_{2c} inversa) y serotonina acción inhibidora, que es útil como un medicamento para tratar la depresión o la ansiedad, o prevenir una recaída de la misma. Basándose en los nuevos hallazgos, la presente invención se ha completado. La presente invención se refiere a las siguientes invenciones.

20

[1] Un compuesto de Fórmula (1):



25

[en lo sucesivo en el presente documento, opcionalmente denominado como "el compuesto de Fórmula (1)" o "Compuesto (1)"] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde

30

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₈,

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₆,

35

R⁵ es un grupo alquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido o - (CR⁸R⁹)_r-E,

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

A es un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

r es 1, 2, 3 o 4,

40

E es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como un átomo constituyente del anillo, un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

45

L es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o -NR¹⁰,

n es 1, 2 o 3,

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₈, y

X es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o un átomo de halógeno.

50

[2] El compuesto de [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, y R⁴ es un átomo de hidrógeno.

55

[3] El compuesto de [1] o [2] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde A es un grupo arilo C₆₋₁₀

opcionalmente sustituido.

[4] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X es un átomo de hidrógeno.

5 [5] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [4] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde L es un átomo de oxígeno.

[6] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [5] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde n es 1.

[7] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [6] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde

10 R^1 , R^3 y R^4 son un átomo de hidrógeno, y
 R^2 es un grupo metilo.

[8] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [7] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son un átomo de hidrógeno.

15 [9] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [8] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde E es un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 3 átomos de oxígeno como un átomo constituyente del anillo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

[10] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [9] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde E es un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido.

20 [11] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [10] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde r es 1 o 2.

[12] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [8] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R^5 es un grupo alquilo C_{4-7} opcionalmente sustituido.

25 [13] El compuesto de [1] donde el compuesto de Fórmula (1) es cualquiera de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- 1-[5-(benciloxi)-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 5
1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 20
30 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 21
1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 22
1-{5-[(2-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 23
1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 24
1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 26
1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 27
35 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 29
1-{5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 30
1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 31
1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 33
1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 34
40 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 35
1-{5-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 37
1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-diclorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 38
1-{5-[(2-cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 39
1-[5-(benciloxi)-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 4
45 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 135
1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 136
1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 137
1-{5-[(2-clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 138
1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 139
50 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 141
1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 142
1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 144
1-{5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 145
1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 146
55 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 147
1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 148
1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 149
1-{5-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 150
1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-diclorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 151
60 1-{5-[(2-cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 152
1-[5-(benciloxi)-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 264
1-[5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 265
1-[5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 266
1-[5-[(2-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 267
65 1-[5-(benciloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 268
1-[5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 269

- 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 270
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metoxi-3-metil-butil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 274
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 275
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 280
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(2-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metiletanamina; Ejemplo 315
 N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina; Ejemplo 283
 1-{1-(3,3-dimetilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 284
 1-{1-(4-fluorobencil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 218
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 219
 1-{1-(4-fluorobencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 228
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 230
 N-metil-1-{1-(4-metilbencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina; Ejemplo 286
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; no Ejemplos
 1-{1-(4-metoxibencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 285
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopropil-metil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 131
 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 369
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 256
 1-{1-(2,2-dimetilpropil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 375
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 258
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 259
 1-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 381
 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 383
 1-(5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)-ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina; Ejemplo 446
 1-(5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina; Ejemplo 447
 1-(5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina; Ejemplo 448
 (-)-1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 474
 (+)-1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 475
 (-)-1-{1-(2-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metiletanamina; Ejemplo 476
 (+)-1-{1-(2-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metiletanamina; Ejemplo 477
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metil-butil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 481 o,
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 482.

[14] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento.

[15] El compuesto de uno cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (a) para uso en el tratamiento de depresión o ansiedad, o para su uso en la prevención de una recaída de los mismos; o (b) para su uso en un método de tratamiento que comprende la inhibición de la recaptación de serotonina.

[16] El uso de un compuesto de uno cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento (a) para uso en el tratamiento de depresión o ansiedad, o para su uso en la prevención de una recaída de los mismos; o (b) para su uso en un método de tratamiento que comprende la inhibición de la recaptación de serotonina.

[17] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de [1] a [13] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Efecto de la invención

La presente invención puede proporcionar un inhibidor de recaptación de serotonina que tiene una acción antagonista de 5-HT_{2c}, en particular una acción agonista inversa de 5-HT_{2c}, que comprende un derivado de pirazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo. El inhibidor de recaptación de serotonina de la presente invención exhibe efectos antidepresivos y ansiolíticos, y por lo tanto, es útil como un medicamento para tratar la depresión y la ansiedad o para prevenir una recaída de las mismas.

Descripción de las realizaciones

A través de la descripción, por ejemplo, C₁₋₆, C₁₋₄, y C₆ indican que el número de átomos de carbono es de 1 a 6, de 1 a 4 y 6, respectivamente. Como se usa en el presente documento, una definición similar del carbono que tiene un subíndice diferente también se entiende de la misma manera.

El "átomo de halógeno" usado en el presente documento incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

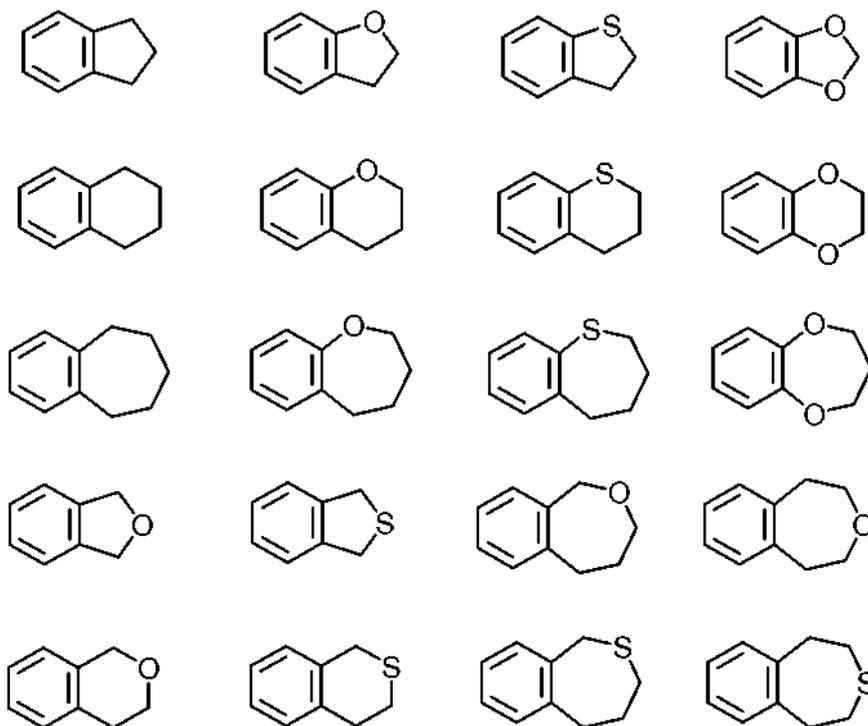
El "grupo alquilo C₁₋₆" usado en el presente documento significa un grupo hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye específicamente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo isopropilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metil-butilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 1-etilpropilo y similares. El grupo alquilo C₁₋₆ incluye preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄, más preferentemente un grupo alquilo C₁₋₃.

El "grupo alquilo C₄₋₇" usado en el presente documento significa un grupo hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, e incluye específicamente un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1-metil-1-etilpropilo, un grupo 1,1-dietilpropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2-metil-2-etilbutilo y similares. El grupo alquilo C₄₋₇ incluye preferentemente un grupo alquilo C₄₋₆, e incluye específicamente un grupo isobutilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, 3- un grupo metilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo y un grupo 2-etilbutilo.

El "grupo arilo C₆₋₁₀" usado en el presente documento significa un grupo de anillo hidrocarburo aromático, monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, e incluye preferentemente un grupo arilo C₆ o C₁₀. El grupo arilo C₆₋₁₀ incluye específicamente un grupo, un grupo 1- y 2-naftilo y similares.

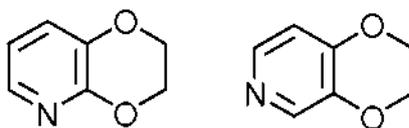
El "grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros" significa un grupo heterocíclico aromático, monocíclico o bicíclico, de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, donde la posición del heteroátomo en el grupo heteroarilo y la posición del enlace del grupo heteroarilo no se limitan siempre que sean químicamente estables. El grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros incluye específicamente un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirrolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo furazanilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo quinazolinilo, un grupo imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, un grupo benzofurilo, un grupo indolizínilo, un grupo indazolilo y similares; preferentemente un grupo heteroarilo monocíclico de 5 y 6 miembros y un grupo heteroarilo de 9 y 10 miembros. El grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros también incluye un N-óxido de los mismos donde el átomo de nitrógeno del grupo heteroarilo se oxida.

Además, el grupo arilo C₆₋₁₀ y el grupo de 5 a 10 miembros pueden formar cada uno un anillo condensado con un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ o heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros. En este caso, el grupo arilo C₆₋₁₀ que forma un anillo condensado incluye específicamente las siguientes fórmulas:



donde la posición del enlace del enlace del anillo de benceno no se limita siempre que sean químicamente estables.

Además, el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros que forma un anillo condensado incluye específicamente las siguientes fórmulas:



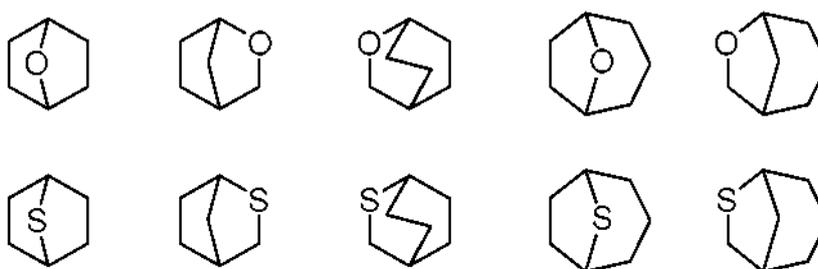
5 donde la posición del enlace del anillo de piridina no se limita siempre que sean químicamente estables.

El anillo condensado puede tener el sustituyente mencionado a continuación que se muestra como un sustituyente para cada uno de los anillos que forman el anillo condensado.

10 El "grupo cicloalquilo C₃₋₈" usado en el presente documento significa un grupo de anillo hidrocarburo alifático, saturado, monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono; e incluye específicamente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo biciclo[2,2,1]heptilo, un grupo biciclo[3,2,0]heptilo y similares. El grupo cicloalquilo C₃₋₈ incluye preferentemente un grupo cicloalquilo C₃₋₆ monocíclico.

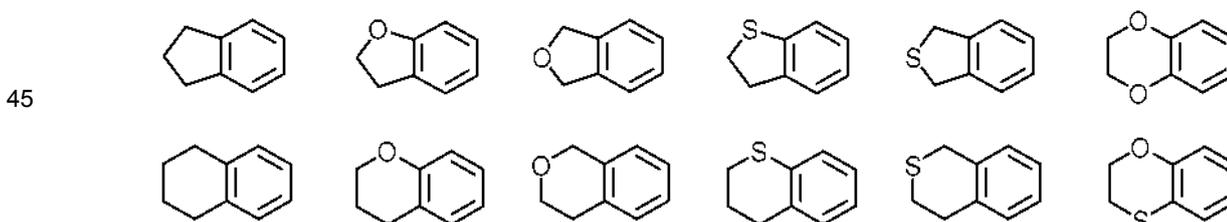
15 El "grupo cicloalqueno C₄₋₈" usado en el presente documento significa un grupo de anillo hidrocarburo alifático, insaturado, monocíclico o bicíclico que tiene de 4 a 8 átomos de carbono con 1 o 2 dobles enlaces, e incluye específicamente un grupo ciclobutenilo, un grupo ciclopentenilo, un grupo ciclohexenilo y un grupo cicloheptenilo. La posición del doble enlace en el anillo no se limita. El grupo cicloalqueno incluye preferentemente grupos cicloalqueno C₅ y C₆.

20 El "grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como un átomo constituyente del anillo " usado en el presente documento significa un grupo heterocíclico alifático, saturado, monocíclico o bicíclico, de 5 a 10 miembros que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, donde la posición del heteroátomo en el grupo heteroarilo y la posición del enlace del grupo heteroarilo no se limitan siempre que sean químicamente estables. El grupo heterocíclico saturado incluye preferentemente grupos heterocíclicos saturados de 5 a 8 miembros, más preferentemente grupos heterocíclicos saturados de 5 y 6 miembros. El grupo heterocíclico saturado, de 5 a 10 miembros incluye específicamente un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahydro-2H-piraniilo, un grupo 1,4-dioxaniilo, un grupo tetrahydrotieniilo, un grupo tetrahydro-2H-tiopiraniilo, y grupos bicíclicos de las siguientes fórmulas:



35 donde la posición del enlace del anillo no se limita siempre que sea químicamente estable. El grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros, es preferentemente un grupo heterocíclico saturado que comprende 1 o 2 átomos de oxígeno en el anillo, e incluye, por ejemplo, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahydro-2H-piraniilo, un grupo 1,4-dioxaniilo, un grupo 7-oxabicyclo[2,2,1]heptilo y un grupo 2-oxabicyclo[2,2,2]octilo.

40 El grupo cicloalquilo C₃₋₈, grupo cicloalqueno C₄₋₈ y el grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros pueden formar cada uno un anillo condensado con un arilo C₆₋₁₀ o un heteroarilo de 5 a 10 miembros. El anillo condensado incluye específicamente las siguientes fórmulas:



donde la posición del enlace del grupo cicloalquilo C₃₋₈, grupo cicloalqueno C₄₋₈ y del grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros no se limitan siempre que sean químicamente estables. El anillo condensado puede tener el sustituyente mencionado a continuación que se muestra como un sustituyente para cada uno de los anillos que forman el anillo condensado.

5 Los sustituyentes del "grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido" y "un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido" incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo arililo C₆₋₁₀, un grupo ciano, -CO₂R¹¹, -SO₂R¹¹, -NR¹⁰SO₂R¹¹,
 10 -OSO₂R¹¹, -COR¹², -SO₂NR¹²R¹³, -CONR¹²R¹³, -NR¹²R¹³, -NR¹⁰CONR¹²R¹³, -NR¹⁰COR¹², -CR¹²=N(OR¹¹), un grupo oxima, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, y un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (donde R¹⁰ es la misma que como se ha definido en el anterior [1], R¹¹ es un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo o un grupo heteroarilo, y R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo y un grupo heteroarilo; y los grupos arilo, heteroarilo, arilo y arililo en R¹¹, R¹² y R¹³ pueden estar cada uno sustituidos con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo C₁₋₆). Los sustituyentes incluyen preferentemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo ciano; y más preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo trifluorometilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi y un grupo ciano. Como se usa en la presente memoria, pueden existir uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes en cualquier posición siempre que la sustitución sea posible.

25 Los sustituyentes del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" y del "grupo alquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido" incluyen, por ejemplo, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor. Como se usa en la presente memoria, pueden existir uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes en cualquier posición siempre que sea posible.

30 Los sustituyentes del "grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido", "grupo cicloalqueno C₄₋₈ opcionalmente sustituido" y del "grupo heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros" incluyen, por ejemplo, un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo hidroxilo un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor. Como se usa en la presente memoria, pueden existir uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes en cualquier posición siempre que la sustitución sea posible.

35 El "grupo alquilo C₁₋₆" usado en el presente documento significa un grupo oxo sustituido con el "grupo alquilo C₁₋₆" anteriormente definido, e incluye específicamente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo 1-metiletoxilo, un grupo n-butoxilo, un grupo sec-butoxilo, un grupo *terc*-butoxilo, un grupo 1-metilpropoxi, un grupo 2-metilpropoxi, un grupo 1,1-dimetiletoxilo, un grupo pentiloxi y un grupo hexiloxi. El grupo alquilo C₁₋₆ incluye preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄, e incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo isopropoxi.

45 El "grupo alquilo C₁₋₆" usado en el presente documento significa un grupo tio sustituido con el "grupo alquilo C₁₋₆" anteriormente definido e incluye, por ejemplo, un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo 1-metileltio, un grupo butiltio, un grupo 1-metilpropiltio, un grupo 2-metilpropiltio, un grupo 1,1-dimetileltio, un grupo pentiltio y un grupo hexiltio. El grupo alquilo C₁₋₆ incluye preferentemente un grupo alquilo C₁₋₄.

50 El "-CONR¹²R¹³" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo carbamoilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo etilcarbamoilo, un grupo propilcarbamoilo, un grupo isopropilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo y un grupo metiletilcarbamoilo.

El "-CO₂R¹¹" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo y un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

55 El "-COR¹²" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo, un grupo pentanoilo, un grupo isopentanoilo, un grupo neopentanoilo y un grupo hexanoilo.

60 El "-SO₂R¹¹" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo y un grupo *terc*-butilsulfonilo.

El "-NR¹⁰SO₂R¹¹" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo metilsulfonilamida, etilsulfonilamida, un grupo propilsulfonilamida, un grupo butilsulfonilamida y un grupo *terc*-butilsulfonilamida.

65 El "-NR¹⁰CONR¹²R¹³" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo metilureido, etilureido y un grupo propilureido.

El "-NR¹²R¹³" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo amino, metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino y un grupo metiletilamino.

El "-NR¹⁰COR¹²ⁿ" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo acetilamino, etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino, un grupo isopropilcarbonilamino, un grupo butilcarbonilamino, un grupo isobutilcarbonilamino, un grupo benzoilamino y un grupo 1- y 2-naftoilamino.

El "-OSO₂R¹¹" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, un grupo propilsulfonilo, un grupo butilsulfonilo y un grupo *terc*-butilsulfonilo.

El "-SO₂NR¹²R¹³" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, un grupo propilaminosulfonilo, un grupo butilaminosulfonilo y un grupo *terc*-butilaminosulfonilo.

El "-CR¹²=N(OR¹¹)-" usado en el presente documento incluye, por ejemplo, un grupo N-hidroxiiminoetilo, un grupo N-hidroxi-1-iminopropilo, un grupo N-metoxiiminoetilo, N-metoxi-1-iminopropilo, un grupo N-etoxiiminoetilo y un grupo N-etoxi-1-imino-propilo.

Entre el presente compuesto representado por la Fórmula (1), los sustituyentes de los mismos son preferentemente como siguen a continuación.

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ y un grupo cicloalquilo C₃₋₈; preferentemente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₃; más preferentemente uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo alquilo C₁₋₃.

R¹ y R² específicamente incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo ciclopropilo; preferentemente uno de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno y el otro es un grupo metilo.

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₆, preferentemente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₃.

R³ y R⁴ específicamente incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo metilo y un grupo etilo; preferentemente ambos R³ y R⁴ son un átomo de hidrógeno.

R⁵ es un grupo alquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido o -(CR⁸R⁹)_r-E.

El grupo alquilo C₄₋₇ de R⁵ incluye específicamente un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo n-heptilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 1-metil-1-etilpropilo, un grupo 1,1-dietilpropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2-metil-2-etilbutilo y similares; preferentemente un grupo isobutilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo y un grupo 2-etilbutilo.

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; preferentemente un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C₁₋₃; más preferentemente ambos R⁸ y R⁹ son un átomo de hidrógeno. R⁸ y R⁹ específicamente incluyen un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo hidroximetilo.

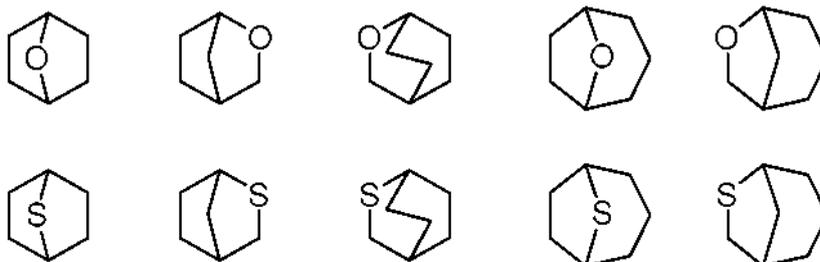
r es 1, 2, 3 o 4; preferentemente 1, 2 o 3; más preferentemente 1 o 2; incluso más preferentemente 1.

E es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C₄₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como un átomo constituyente del anillo, un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; preferentemente un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como un átomo constituyente del anillo, un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado, de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como un átomo constituyente del anillo, o un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido; incluso más preferentemente un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido o un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido.

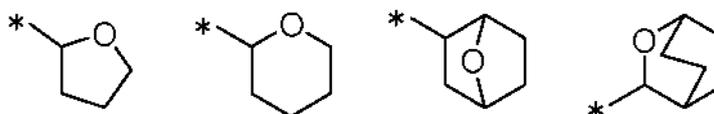
Los sustituyentes del grupo arilo C₆₋₁₀ y del grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros en E incluyen, por ejemplo, (i) átomos de halógeno, tales como átomo de flúor y átomo de cloro, (ii) grupos alquilo C₁₋₆, tales como un grupo metilo, un grupo

etilo y un grupo propilo, (iii) grupos alquiloxi C₁₋₆, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi y un grupo isopropoxi, (iv) grupos alquiltio C₁₋₆, tales como un grupo metiltio y un grupo etiltio, (v) un grupo ciano, (vi) un grupo trifluorometilo, (vii) un grupo trifluorometoxi, (viii) un grupo hidroxilo, y (ix) un grupo difluorometoxi; preferentemente átomo de flúor, átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo metoxi. Como se usa en la presente memoria, pueden existir uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes en cualquier posición siempre que la sustitución sea posible.

E incluye específicamente un grupo fenilo (preferentemente sustituido en la posición 4), un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo tetrahydrofurilo, un grupo tetrahydro-2H-pirano, un grupo 1,4-dioxano, un grupo tetrahydrotieno, un grupo tetrahydro-2H-tiopirano, y grupos bicíclicos de las siguientes fórmulas:



donde la posición del enlace del anillo bicíclico no se limita siempre que sean químicamente estables, en el que los grupos anteriormente citados pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y un grupo alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido. E incluye preferentemente un grupo fenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 4-etoxifenilo, un grupo 4-isopropoxifenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y grupos de las siguientes fórmulas:



donde * es una posición del enlace.

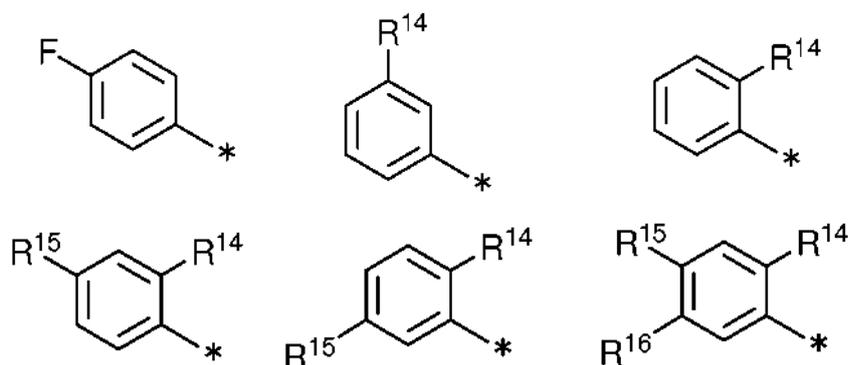
R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; preferentemente un átomo de hidrógeno y un átomo de flúor; más preferentemente ambos R⁶ y R⁷ son un átomo de hidrógeno. R⁶ y R⁷ específicamente incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un grupo metilo.

A es un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; preferentemente un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido. El grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido es preferentemente un grupo arilo C₆ o C₁₀ opcionalmente sustituido, más preferentemente un grupo arilo C₆ opcionalmente sustituido. Un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido es preferentemente un grupo heteroarilo de 5 o 6, o 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido; más preferentemente un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

Los ejemplos específicos de A incluyen preferentemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido y un 1- y 2-naftilo opcionalmente sustituido; más preferentemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Los sustituyentes del grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido, un grupo fenilo opcionalmente sustituido y un grupo 1- y 2-naftilo opcionalmente sustituido en A incluyen, por ejemplo, (i) un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor y un átomo de cloro, (ii) un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, y un grupo trifluorometilo, (iii) un grupo alquiloxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropoxi y un grupo trifluorometoxi, (iv) un grupo alquiltio C₁₋₆, tal como un grupo metiltio y un grupo etiltio, (v) un grupo ciano, y (vi) un grupo hidroxilo; preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo metilo y un grupo metoxi; más preferentemente un átomo de flúor y un átomo de cloro. Como se usa en el presente documento, pueden existir uno o más de los mismos o diferentes sustituyentes en cualquier posición siempre que la sustitución sea posible. Además, el grupo arilo C₆₋₁₀ y el grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros pueden formar un anillo fusionado con un grupo cicloalquilo C₃₋₈, cicloalqueno C₄₋₈ o heterocíclico saturado de 5 a 10 miembros.

El grupo fenilo opcionalmente sustituido incluye, por ejemplo, las siguientes fórmulas:



5 donde

R^{14} , R^{15} y R^{16} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de flúor y un grupo ciano, y
 10 * es una posición de enlace.

L es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o $-NR^{10}$; preferentemente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; más preferentemente un átomo de oxígeno.

15 R^{10} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-6} ; preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} ; más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} .

R^{10} incluye específicamente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo; preferentemente un átomo de hidrógeno y un grupo metilo.

X es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o un átomo de halógeno, e incluye, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro y un grupo metilo. X es preferentemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, más preferentemente un átomo de hidrógeno.

25 n es 1, 2 o 3; preferentemente 1 o 2; más preferentemente 1.

Los presentes compuestos incluyen preferentemente los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 En una realización preferida, el presente compuesto incluye un compuesto donde

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-6} ,

35 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo metilo,

R^5 es un grupo alquilo opcionalmente sustituido C_{4-7} o $-(CR^8R^9)_r-E$,

R^6 y R^7 son un átomo de hidrógeno,

40 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido,

A es un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

r es 1 o 2,

45 E es grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, un grupo cicloalqueno C_{4-8} opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico saturado, de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como un átomo constituyente del anillo, un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

L es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,

50 n es 1, y

X es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de flúor o un átomo de halógeno.

Preferentemente, el presente compuesto incluye un compuesto donde

55 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y un grupo

alquilo C₁₋₆,

R³ y R⁴ son un átomo de hidrógeno,

R⁵ es un grupo alquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido o -(CR⁶R⁹)-E,

R⁶ y R⁷ son un átomo de hidrógeno,

5 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido,

A es un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido,

r es 1 o 2,

10 E es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 a 3 átomos de oxígeno como un átomo constituyente del anillo, o un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido,

L es un átomo de oxígeno,

n es 1, y

X es un átomo de hidrógeno.

15

Más preferentemente, el presente compuesto incluye un compuesto donde

cualquiera de R¹ y R² es un átomo de hidrógeno, y el otro es un grupo alquilo C₁₋₆ (preferentemente un grupo metilo),

20 R⁵ es un grupo alquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo isobutilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo o un grupo 2-etilbutilo) o -CH₂-E,

R³, R⁴, R⁶, y R⁷ son un átomo de hidrógeno,

A es un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo),

r es 1,

25 E es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo) o un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido (preferentemente un grupo fenilo o un grupo naftilo),

L es un átomo de oxígeno,

n es 1, y

X es un átomo de hidrógeno.

30

En otra realización, el presente compuesto incluye preferentemente los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 35 1-[5-(benciloxi)-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 5
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 20
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 21
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 22
 1-{5-[(2-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 23
 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 24
 40 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 26
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 27
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 29
 1-{5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 30
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 31
 45 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 33
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 34
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 35
 1-{5-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 37
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-diclorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 38
 50 1-{5-[(2-cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 39
 1-[5-(benciloxi)-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina; Ejemplo 4
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 135
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 136
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 137
 55 1-{5-[(2-clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 138
 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 139
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 141
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 142
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 144
 60 1-{5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 145
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 146
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 147
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 148
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 149
 65 1-[5-(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 150
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-diclorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 151

- 1-{5-[(2-cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 152
 1-{5-(benciloxi)-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 264
 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 265
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 266
 5 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 267
 1-{5-(benciloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 268
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 269
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 270
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 274
 10 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 275
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 280
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(2-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 315
 N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina; Ejemplo 283
 15 1-{1-(3,3-dimetilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 284
 1-{1-(4-fluorobencil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 218
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 219
 1-{1-(4-fluorobencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 228
 20 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 230
 N-metil-1-1-{1-(4-metilbencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina; Ejemplo 286
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; no Ejemplo
 1-{1-(4-metoxibencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 285
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 131
 25 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 369
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 256
 1-{1-(2,2-dimetilpropil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 375
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 258
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 259
 30 1-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 381
 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 383
 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)-ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 446
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 447
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo
 35 448
 (-)-1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo
 474
 (+)-1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo
 475
 40 (-)-1-{1-(2-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 476
 (+)-1-{1-(2-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 477
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 481 y,
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; Ejemplo 482.

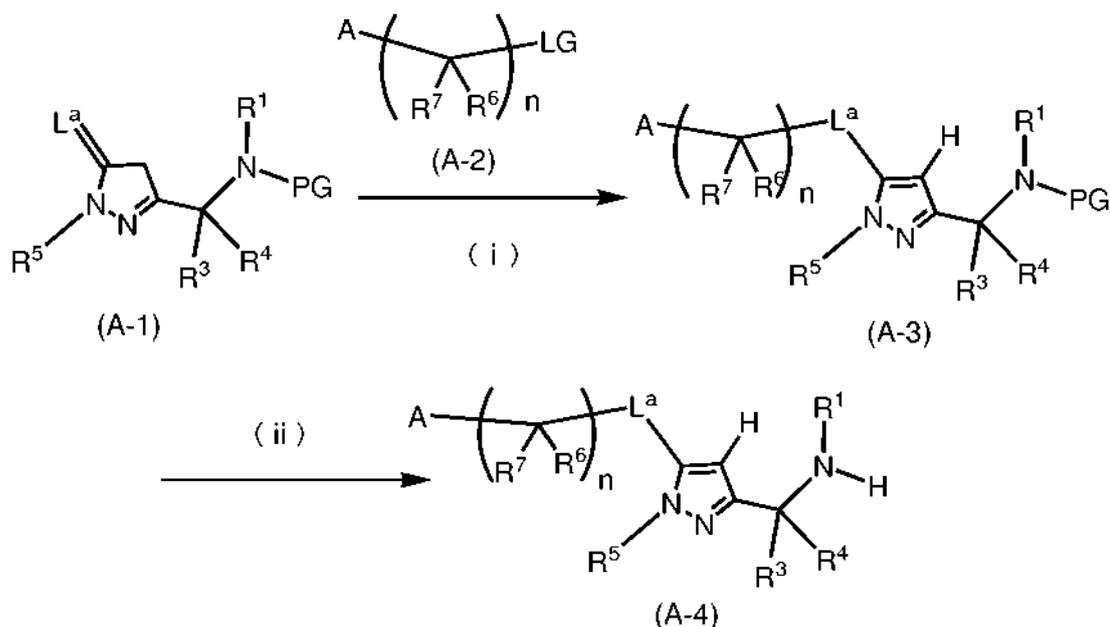
45 Procesos para preparar el Compuesto (1)

En lo sucesivo en el presente documento, se explican los procesos para preparar el Compuesto (1).

- Los compuestos de pirazol de la presente invención pueden prepararse a partir de compuestos bien conocidos en la
 50 técnica, usando los siguientes procesos o procesos similares a ellos y que también opcionalmente combinan procesos
 sintéticos conocidos para una persona experta en la materia. Los compuestos de partida usados en el presente
 documento pueden ser compuestos bien conocidos en la técnica, o pueden prepararse usando los siguientes procesos
 en los Ejemplos o procesos similares a ellos y que también opcionalmente combinan procesos sintéticos conocidos
 para una persona experta en la materia.

55 Proceso 1

Entre el Compuesto (1), el compuesto donde R² y X son un átomo de hidrógeno [es decir el Compuesto (A-4)] o una sal
 60 de los mismos pueden prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente proceso:



donde

- 5 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A y n son los mismos como se han definido en el [1] anterior,
 L^a es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre,
 LG es un grupo saliente que incluye, por ejemplo, un átomo de yodo, un átomo de bromo, un átomo de cloro y
 grupos sulfoniloxi sustituidos, tales como un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo bencenosulfoniloxi y un grupo
 10 metanosulfoniloxi, y PG es un grupo protector en un grupo amino que incluye, por ejemplo, un grupo
tert-butoxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo.

Etapa (i)

- 15 El Compuesto (A-3) o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-1) o una sal del
 mismo con el Compuesto (A-2). La reacción puede realizarse haciendo reaccionar los compuestos en presencia o
 ausencia de una base y/o un catalizador de transferencia de fase en un disolvente inerte adecuado a una temperatura
 de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente durante 10 minutos a 48 horas.

- 20 La base usada en el presente documento incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina;
 bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, hidróxido
 potásico, óxido de plata y carbonato de plata; y alcóxidos de metal, tales como *tert*-butóxido potásico. El catalizador de
 transferencia de fase usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. El
 disolvente inerte usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno
 y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores,
 25 tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF),
 N-metil-2-pirrolidona (NMP) y acetonitrilo; y disolventes mezclas de los mismos. Preferentemente, el disolvente incluye
 N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y acetonitrilo. El grupo saliente (LG) usado en el presente
 documento incluye preferentemente átomos de halógeno, tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un
 átomo de yodo, y grupos sulfoniloxi sustituidos, tal como grupo p-toluenosulfoniloxi, grupo bencenosulfoniloxi y grupo
 30 metanosulfoniloxi; y más preferentemente átomos de halógeno, tales como átomo de cloro, átomo de bromo y átomo
 de yodo.

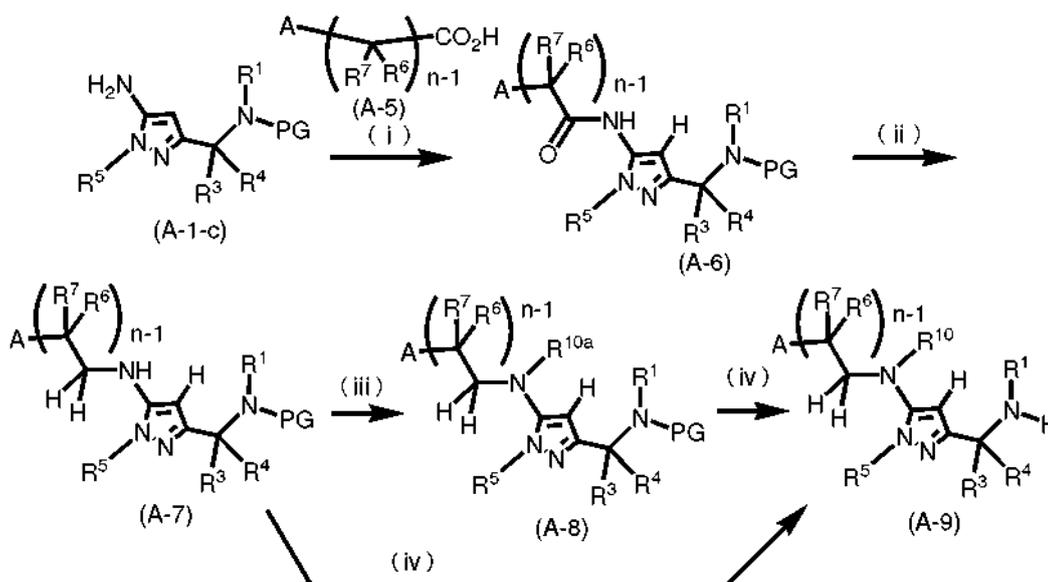
Etapa (ii)

- 35 El grupo protector (PG) en el grupo amino del Compuesto (A-3) puede desprotegerse por un método adecuado para
 dar el Compuesto deseado (A-4). En el caso de que el grupo protector (PG) en el grupo amino sea un grupo Boc, la
 desprotección puede realizarse tratando el Compuesto (A-3) en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de
 aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido
 clorhídrico y ácido sulfúrico) o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido trifluoroacético). El disolvente inerte usado en el
 presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo
 40 éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e
 isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona (NMP); y
 disolventes mezclas de los mismos.

En el caso en el que PG es un grupo benciloxicarbonilo, la desprotección puede realizarse por una reacción de hidrogenación en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente con catalizador de paladio (por ejemplo, paladio sobre carbono e hidróxido de paladio). El disolvente inerte usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona (NMP); y disolventes mezclas de los mismos.

Proceso 2

Entre el Compuesto (1), el compuesto donde L es un grupo amino, y R² y X son un átomo de hidrógeno [es decir el Compuesto (A-9)] o una sal de los mismos pueden prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente proceso:



donde

R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹⁰, A, PG y n son como se han definido anteriormente, y R^{10a} es un grupo alquilo C₁₋₆.

Etapa (i)

El Compuesto (A-6) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-1-c) o una sal del mismo y el Compuesto (A-5) o una sal del mismo para formar un enlace amida. En la reacción de formación del enlace amida, el grupo carboxilo del Compuesto (A-5) puede activarse por métodos de cloruro de ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares o métodos de mezclado de ácido anhídrido usando clorocarbonatos o cloruro de pivaloilo, o activando por agentes de condensación, tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC o WSC) y 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), y después el Compuesto (A-5) puede hacerse reaccionar con el Compuesto (A-1-c).

Etapa (ii)

El Compuesto (A-7) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-6) en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente con un agente reductor adecuado durante 10 minutos a 48 horas. El agente reductor adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio y diborano. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; y disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano.

Etapa (iii)

El Compuesto (A-8) puede obtenerse por una reacción de alquilación del Compuesto (A-7) en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente en presencia de una base adecuada con un haluro de alquilo correspondiente a R^{10a}. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e

isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-2- pirrolidona (NMP) y acetonitrilo; y disolventes mezclas de los mismos. La base adecuada usada en el presente documento incluye, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, hidruro sódico e hidruro potásico; y alcóxidos de metal, tal como *tert*-butóxido potásico.

5

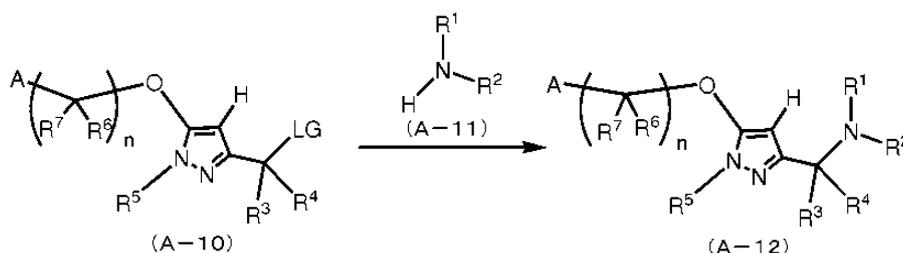
Etapa (iv)

El Compuesto deseado (A-9) puede obtenerse desprotegiendo el grupo amino del Compuesto (A-7) o del Compuesto (A-8) de la misma manera que en la Etapa (ii) del Proceso 1.

10

Proceso 3

Entre el Compuesto (1), el Compuesto (A-12) o una sal de los mismos pueden prepararse por el siguiente proceso:



15

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A, n y LG son como se han definido anteriormente.

El Compuesto (A-12) o una sal dl mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-10) o una sal del mismo con el Compuesto (A-11) o una sal del mismo. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base y/o un catalizador de transferencia de fase en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente durante 10 minutos a 48 horas. La base usada en el presente documento incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina; bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico e hidróxido potásico; y alcóxidos de metal, tales como metóxido sódico y *tert*-butóxido potásico. El catalizador de transferencia de fase usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. El disolvente inerte usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetil- formamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y acetonitrilo; y disolventes mezclas de los mismos. El grupo saliente (LG) usado en el presente documento incluye preferentemente átomos de halógeno, tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y grupos sulfoniloxi sustituidos, tales como un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo bencenosulfoniloxi y un grupo metanosulfoniloxi.

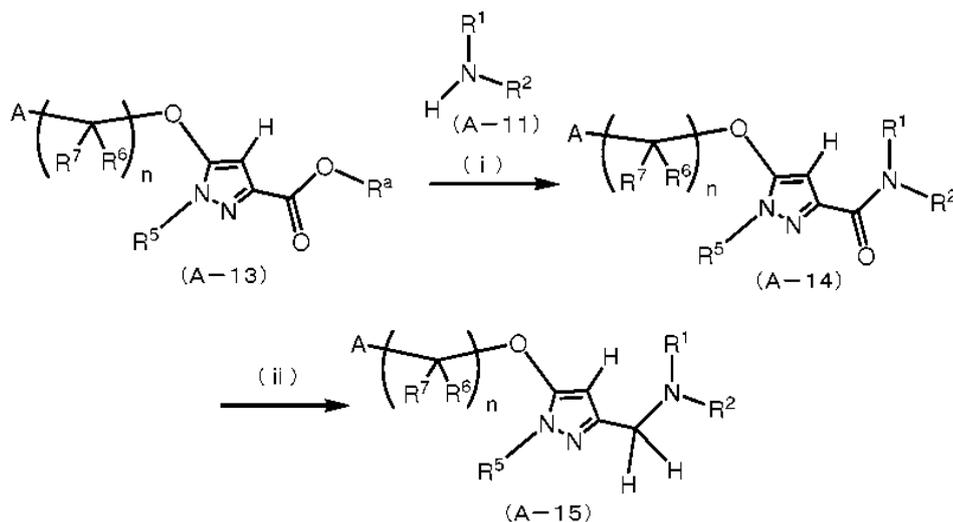
20

25

30

Proceso 4

Entre el Compuesto (1), el compuesto donde R^3 , R^4 y X son un átomo de hidrógeno [es decir el Compuesto (A-15)] o una sal de los mismos pueden prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente proceso:



40

donde

R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , A y n son como se han definido anteriormente, y R^a es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} .

5

Etapas (i)

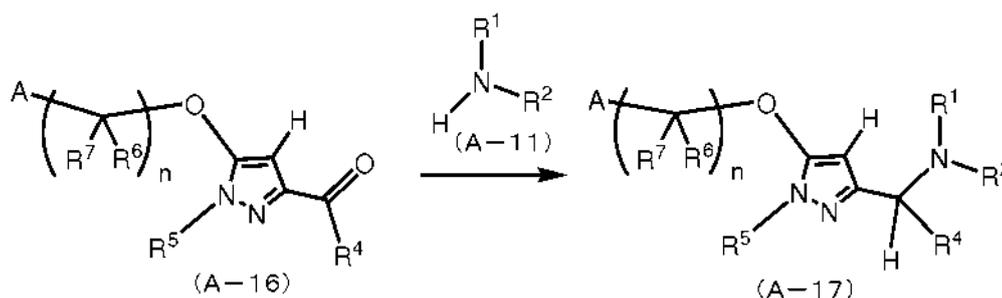
El Compuesto (A-14) o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-13) o una sal del mismo y Compuesto (A-11) o una sal del mismo para combinarlos a través de un enlace amida. En la reacción de formación del enlace amida cuando R^a es un átomo de hidrógeno, el grupo carboxilo del Compuesto (A-13) puede activarse por métodos de cloruro de ácido usando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares o métodos de mezclado de ácido anhídrido usando clorocarbonatos o cloruro de pivaloilo, o activarse por agentes de condensación, tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC o WSC) y 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), y después el Compuesto (A-13) puede hacerse reaccionar con el Compuesto (A-11). Cuando R^a es un grupo alquilo C_{1-6} , la reacción de formación del enlace amida puede realizarse haciendo reaccionar el Compuesto (A-13) y el Compuesto (A-11) o una sal del mismo en presencia o ausencia de un ácido o base adecuado en un disolvente inerte adecuado o en ausencia de un disolvente a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente durante 10 minutos a 48 horas. La base adecuada usada en el presente documento incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina; bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico e hidróxido potásico. El ácido adecuado usado en el presente documento incluye ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido acético y ácido trifluoroacético; ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos de Lewis, tales como cloruro de aluminio. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona (NMP); y disolventes mezclas de los mismos.

Etapas (ii)

La etapa puede realizarse haciendo reaccionar el Compuesto (A-14) con un agente reductor adecuado en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente durante 10 minutos a 48 horas. El agente reductor adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio y diborano. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; y disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano.

Proceso 5

Entre el Compuesto (1), el compuesto donde R^3 y X son un átomo de hidrógeno [es decir el Compuesto (A-17)] o una sal de los mismos pueden prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente proceso:



donde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A y n son como se han definido anteriormente.

45

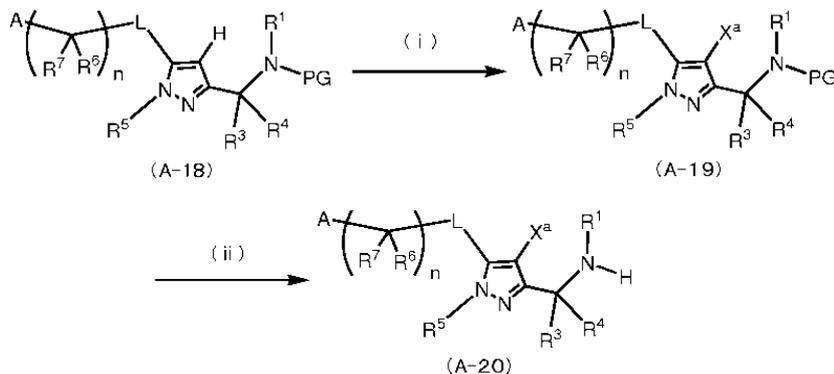
El Compuesto deseado (A-17) o una sal del mismo puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-16) y el Compuesto (A-11) o una sal de los mismos en un disolvente inerte adecuado en presencia o ausencia de un ácido adecuado a una temperatura de aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente con un agente reductor adecuado en condiciones de aminación reductora. El disolvente inerte usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y acetonitrilo; ácido acético; agua; y disolventes mezclas de los mismos. El ácido adecuado usado en el presente documento incluye ácidos inorgánicos, tales como ácido fosfórico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético y ácido trifluoroacético. El agente reductor usado en el presente documento incluye, por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y borohidruro sódico. El Compuesto (A-16) y el Compuesto

55

(A-11) o una sal de los mismos pueden hacerse reaccionar por mezcla simple de ellos, o etapa a etapa mediante la formación en primer lugar de una imina de los mismos y después, reducirla.

Proceso 6

5 Entre el Compuesto (1), el compuesto donde la posición 4 del anillo de pirazol está sustituido con un átomo de halógeno [es decir el Compuesto (A-20)] o una sal de los mismos, pueden prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente proceso:



10 donde

15 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, A, L, n$ y PG son como se han definido anteriormente, y X^a es un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo.

Etapas (i)

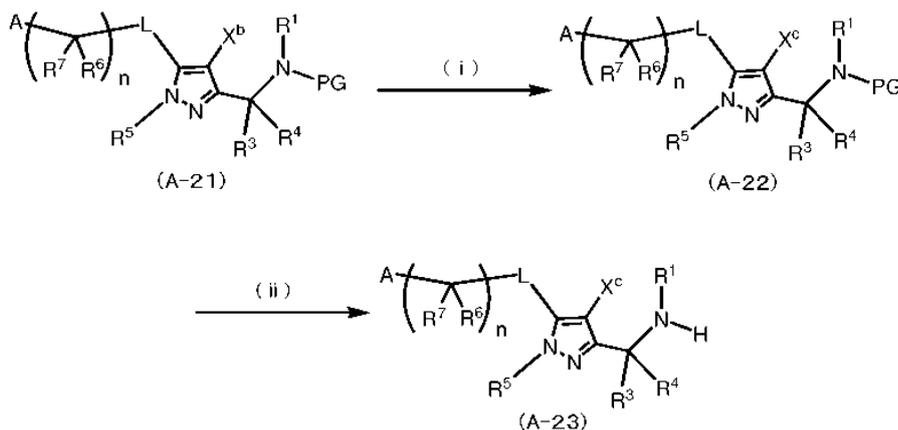
20 El Compuesto (A-19) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-18) en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente con un agente de halogenación adecuado. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; y disolventes polares apróticos, tales como N,N- dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona (NMP). El agente de halogenación adecuado usado en el presente documento incluye N-clorosuccinimida (NCS) cuando X^a es un átomo de cloro, N-bromosuccinimida (NBS) y 5,5-dimetil-1,3-dibromohidantoina cuando X^a es un átomo de bromo, N-yodosuccinimida (NIS) cuando X^a es un átomo de yodo, y bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]-octano [Selectfluor (marca comercial)] cuando X^a es un átomo de flúor.

Etapas (ii)

30 El Compuesto deseado (A-20) puede obtenerse desprotegiendo el grupo amino de la misma manera que en la Etapa (ii) del Proceso 1.

Proceso 7

35 Entre el Compuesto (1), el compuesto donde la posición 4 del anillo de pirazol está sustituido con un grupo alquilo [es decir el Compuesto (A-23)] o una sal de los mismos, pueden prepararse mediante, por ejemplo, el siguiente proceso:



donde

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A, L, n y PG son como se han definido anteriormente,

X^b es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y

5 X^c es un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, tales como un grupo metilo y un grupo trifluorometilo.

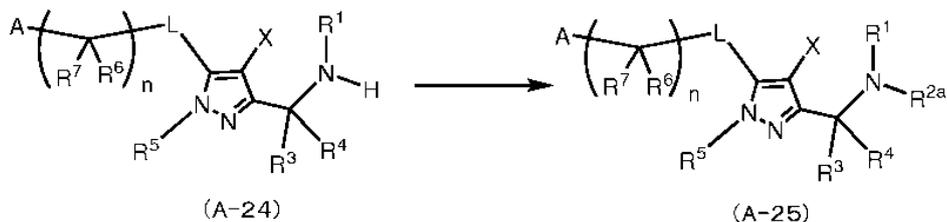
Etapa (i)

10 En el caso en el que X^c es un grupo metilo, el Compuesto (A-22) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-21) en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente en presencia de un catalizador de paladio de valencia cero [por ejemplo *tetraquis* trifenilfosfina paladio (0), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) y bis(*tri-terc*-butil-fosfina)paladio (0)] con ácidos alquil-borónicos (por ejemplo, ácido metilborónico), alquilaluminio (por ejemplo, trimetilaluminio) o reactivos de alquilsinc (por ejemplo, cloruro de metilsinc). En el caso en el que X^c es un grupo trifluorometilo, el Compuesto (A-22) puede obtenerse de acuerdo con los métodos divulgados en, por ejemplo, J. Fluorine. Chem. 2007, 128 (10), 1318. y Eur. J. Org. Chem. 1998, (2), 335. En concreto, el Compuesto (A-21) puede obtenerse haciendo reaccionar en presencia de un cuprato monovalente [por ejemplo yoduro de cobre (I)] con metil trifluoroacetato o trifluoroacetato sódico.

20 Etapa (ii)

El Compuesto deseado (A-23) puede obtenerse desprotegiendo el grupo amino de la misma manera que en la Etapa (ii) del Proceso 1.

25 Proceso 8 (introducción de un sustituyente en el grupo amino)



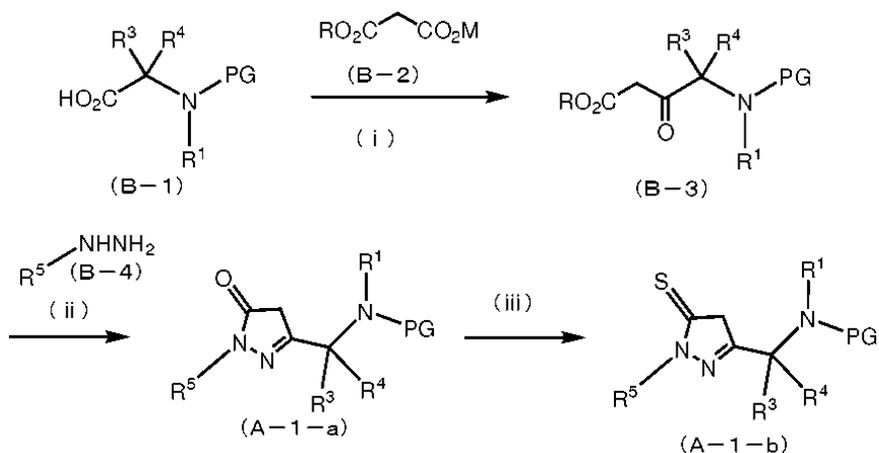
donde

30 R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A, L, X y n son como se han definido anteriormente, y R^{2a} es un grupo alquilo C_{1-6} o un grupo cicloalquilo C_{3-8} .

35 El Compuesto (A-25) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (A-24) con un agente de alquilación, aldehído, cetona, ácido carboxílico o éster correspondiente a R^{2a} de la misma manera que en los Procesos 3 a 5.

Proceso 9

40 El Compuesto (A-1) en el Proceso 1 donde L^a es un átomo de oxígeno [es decir el Compuesto (A-1-a)] o L^a es un átomo de azufre [es decir el Compuesto (A-1-b)] puede prepararse por el siguiente proceso:



donde

R^1 , R^3 , R^4 , R^5 y PG son como se han definido anteriormente,
M son metales alcalinos, tales como sodio y potasio, o metales alcalinotérreos, tales como magnesio y calcio, y
R es un grupo alquilo C_{1-6} .

5 Etapas (i) a (ii)

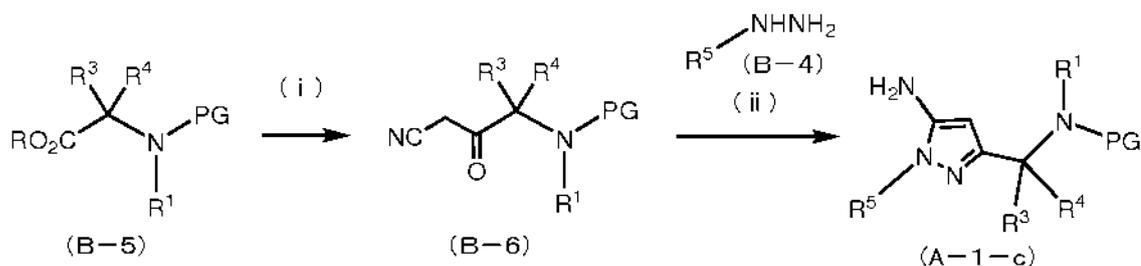
El Compuesto (B-3) puede prepararse a partir del Compuesto (B-1) y del Compuesto (B-2) o una sal de los mismos de la misma manera que se divulga en, por ejemplo, Tetrahedron, 60(2004), 1731-1848). En concreto, el Compuesto (B-3) puede obtenerse activando el Compuesto (B-1) en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ con carbonildiimidazol (CDI); y después haciendo reaccionar el Compuesto (B-1) en presencia de un ácido o base adecuada a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente con el Compuesto (B-2). El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; y disolventes mezclas de los mismos. El ácido adecuado usado en el presente documento incluye magnesio cloruro. El Compuesto (A-1-a) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (B-3) y Compuesto (B-4) en presencia de un ácido o base adecuada en un disolvente inerte adecuado o en ausencia de un disolvente a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente durante 10 minutos a 48 horas. La base adecuada usada en el presente documento incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina; alcóxidos de metal, tales como *terc*-butóxido potásico; y bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio. El ácido adecuado usado en el presente documento incluye ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético y ácido trifluoroacético; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona (NMP); y disolventes mezclas de los mismos.

Etapa (iii)

El Compuesto (A-1-b) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (A-1-a) en un disolvente inerte adecuado o en ausencia de un disolvente a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente con reactivo de Lawesson. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; y disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano.

Proceso 10

Sobre la base del proceso divulgado en Journal of Heterocyclic Chemistry, 2009, 39, el Compuesto (A-1-c) en Proceso 2 puede prepararse por el siguiente proceso:



donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , PG y R son como se han definido anteriormente.

45 Etapa (i)

El Compuesto (B-6) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (B-5) en un disolvente inerte adecuado a una temperatura de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente con un anión generado haciendo reaccionar acetonitrilo con una base adecuada. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; y disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano. La base adecuada usada en el presente documento incluye, por ejemplo, bases inorgánicas, tales como hidruro sódico e hidróxido potásico, y alcóxidos de metal, tales como metóxido sódico y *terc*-butóxido potásico.

55

Etapa (ii)

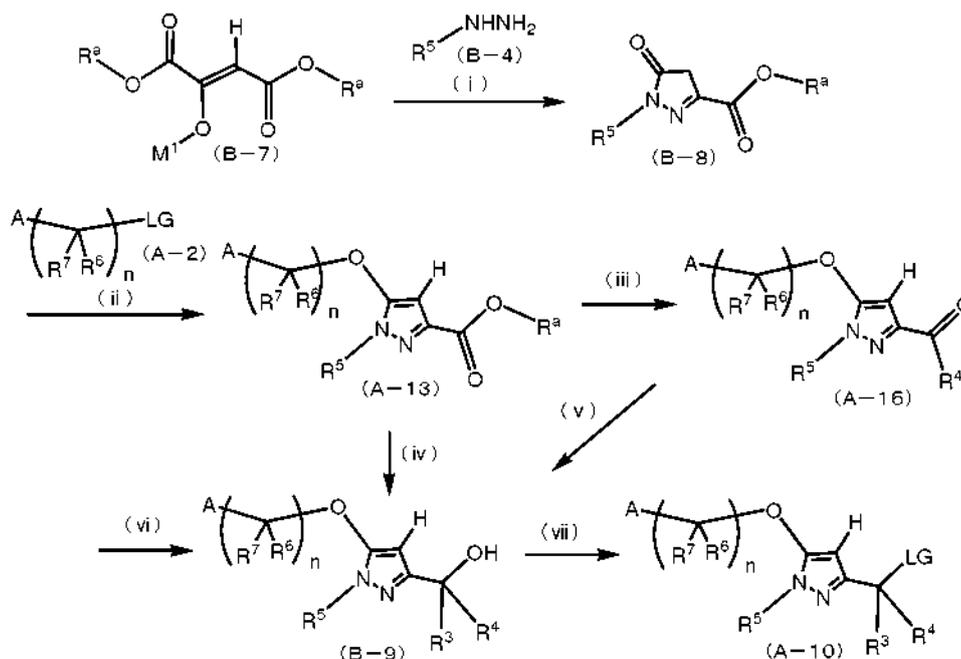
El Compuesto (A-1-c) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (B-6) y el Compuesto (B-4) de la misma manera que en la Etapa (ii) del Proceso 9.

5

Proceso 11

El Compuesto (A-10), el Compuesto (A-13) y el Compuesto (A-16) en los Procesos 3 a 5 pueden prepararse por el siguiente proceso:

10



donde

15 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , LG, n, A y R^a son como se han definido anteriormente, y M^1 es un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, tal como sodio y potasio, o un metal alcalinotérreo, tal como magnesio y calcio.

Etapa (i)

20

Sobre la base del proceso divulgado en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17 (2007), 5567, el Compuesto (B-8) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (B-7) en presencia de un ácido o base adecuado, en un disolvente inerte adecuado o en ausencia de un disolvente, a una temperatura de aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ hasta el punto de ebullición del disolvente con el Compuesto (B-4) durante 10 minutos a 48 horas. La base adecuada usada en el presente documento incluye, por ejemplo, aminas, tales como trietilamina y piridina; y bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio. El ácido adecuado usado en el presente documento incluye ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético y ácido trifluoroacético; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. El disolvente inerte adecuado usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF) y N-metil-2-pirrolidona (NMP); y disolventes mezclas de los mismos.

25

30

Etapa (ii)

35

El Compuesto (A-13) puede obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (B-8) y Compuesto (A-2) de la misma manera que en la Etapa (i) del Proceso 1.

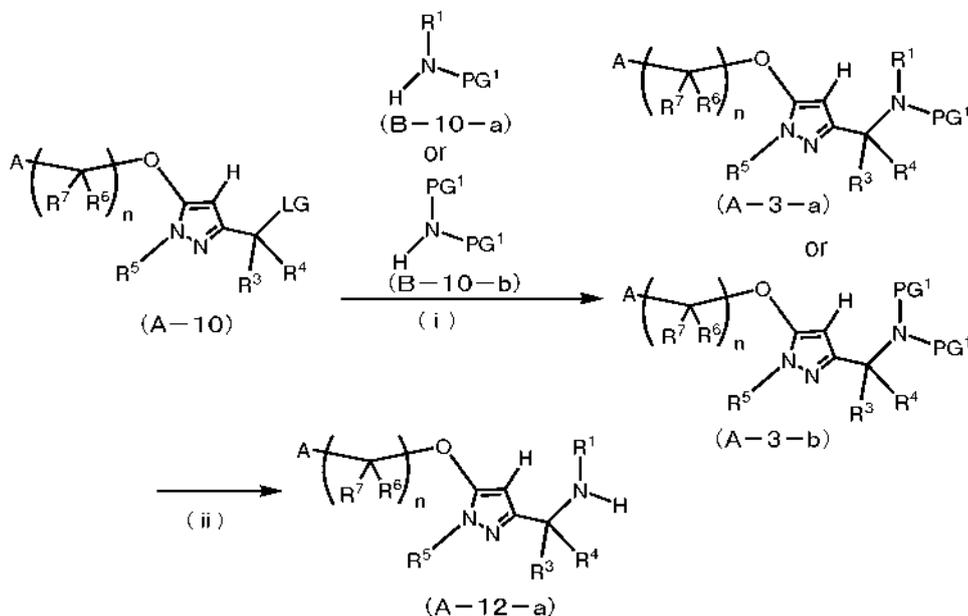
Etapas (iii) a (vii)

40

El Compuesto (A-13) puede, si fuese necesario, convertirse al Compuesto (A-10) o al Compuesto (A-16) por los procesos generales usados normalmente en la técnica (véase, por ejemplo, *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 1989).

Proceso 12

Entre el Compuesto (1), el Compuesto (A-12-a) o una sal de los mismos, pueden prepararse por el siguiente proceso:



5

donde

R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, LG, n, y A son como se han definido anteriormente, y

PG¹ es un grupo protector en el grupo amino, tal como un grupo *terc*-butoxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo, o los dos grupos PG¹ unidos al mismo átomo de nitrógeno pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo, tal como imida ftálica y succinimida.

Etapa (i)

15

El Compuesto (A-3-a) o el Compuesto (A-3-b) o una sal de los mismos pueden obtenerse haciendo reaccionar el Compuesto (A-10) o una sal del mismo con el Compuesto (B-10-a) o el Compuesto (B-10-b) o una sal de los mismos. La reacción puede realizarse en presencia o ausencia de una base y/o un catalizador de transferencia de fase, en un disolvente inerte adecuado, a una temperatura de aproximadamente -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente durante 10 minutos a 48 horas. La base usada en el presente documento incluye, por ejemplo, bases orgánicas, tales como trietilamina y piridina; bases inorgánicas, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidruro sódico e hidróxido potásico; y alcóxidos de metal, tales como metóxido sódico y *terc*-butoxido potásico. El catalizador de transferencia de fase usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. El disolvente inerte usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-2-pirrolidona (NMP) y acetonitrilo; y disolventes mezclas de los mismos. El grupo saliente (LG) usado en el presente documento incluye preferentemente átomos de halógeno, tales como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; y un grupo sulfoniloxi sustituido, tal como un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo bencenosulfoniloxi y un grupo metanosulfoniloxi.

20

Etapa (ii)

25

El Compuesto deseado (A-12-a) puede obtenerse desprotegiendo el grupo amino de la misma manera que en la Etapa (ii) del Proceso 1. En el caso en el que los dos grupos PG¹ unidos al mismo átomo de nitrógeno se combinan con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de imida ftálica o succinimida, la etapa puede realizarse haciendo reaccionar el compuesto con un compuesto amino (por ejemplo, hidrazina monohidrato y metilamina) en un disolvente inerte adecuado o en ausencia de un disolvente a una temperatura de aproximadamente -20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente durante 10 minutos a 48 horas. El disolvente inerte usado en el presente documento incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno; disolventes tipo éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; y disolventes mezclas de los mismos.

30

35

A menos que se indique otra cosa, los materiales de partida y los reactivos usados en los procesos anteriores están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de compuestos bien conocidos por métodos bien conocidos.

40

45

Además, el grupo funcional del Compuesto (1) anteriormente mostrado, puede modificarse para preparar un tipo diferente de Compuesto (1). La modificación del grupo funcional puede realizarse de acuerdo con métodos generales usados normalmente en la técnica (por ejemplo, véase, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 1989).

- 5 Entre los procesos anteriormente mostrados, en el caso de que los grupos funcionales distintos del sitio reactivo puedan reaccionar en las condiciones de reacción dadas o no sean adecuados para llevar a cabo el proceso dado, el compuesto deseado puede obtenerse en primer lugar, mediante la protección de los grupos funcionales con un grupo protector adecuado, y después llevando a cabo la reacción y la desprotección del grupo protector. El grupo protector usado en el presente documento incluye grupos protectores típicos divulgados en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981. En concreto, los grupos protectores en amina incluyen, por ejemplo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, acetilo, benzoilo y bencilo. Los grupos protectores en el grupo hidroxilo incluyen, por ejemplo, *tert*-butilsililo, acetilo, benzoilo y bencilo. Los grupos protectores de cetona incluyen, por ejemplo, dimetilacetal, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, S,S'-dimetilditioacetal, 1,3-ditiano y oxima.
- 10
- 15 Los grupos protectores pueden inducirse y desprotegerse de acuerdo con métodos usados normalmente en química orgánica sintética (por ejemplo, véase, Protective Groups in Organic Synthesis anteriormente citado) y otros métodos similares.

20 Los intermedios y compuestos deseados en los procesos anteriormente mostrados, pueden aislarse y purificarse de acuerdo con los métodos de purificación que se usan normalmente en la química orgánica sintética, tal como neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, diversas cromatografías y similares. Además, los intermedios pueden usarse para la reacción posterior sin purificación específica.

25 El Compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden incluir tautómeros del mismo. Los tautómeros incluyen, por ejemplo, la siguiente fórmula:



30 Además de los tautómeros, la presente invención también incluye otros posibles isómeros, tales como isómeros ópticos, estereoisómeros, regioisómeros y rotámeros, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, en el caso en el que existen los isómeros ópticos del Compuesto (1), cada isómero óptico del mismo también se incluye en el Compuesto (1). Los isómeros pueden aislarse y purificarse por métodos sintéticos y de resolución bien conocidos, tales como cromatografía y recristalización.

35 Cada isómero óptico del Compuesto (1) pueden resolverse de acuerdo con métodos de resolución ópticos que son bien conocidos para una persona experta en la materia. Por ejemplo, de acuerdo con los métodos típicos, la resolución puede realizarse formando sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, resolviendo las sales diastereoméricas en dos tipos, y después, convirtiéndolas en una base libre. El ácido ópticamente activo usado en el presente documento incluye, por ejemplo, ácidos monocarboxílicos, tales como ácido mandélico, N-benciloxialanina y ácido láctico; ácidos dicarboxílicos, tales como ácido tartárico, ácido *o*-diisopropilidentartárico y ácido málico; y ácido sulfónicos, tales como ácido alcanforsulfónico y ácido bromoalcanforsulfónico. La temperatura usada en el presente documento para formar sales incluye de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente.

40

45 Además, el Compuesto (1) incluye compuestos marcados con isótopos, tales como ^3H , ^{14}C , ^{35}S y ^{125}I , y también compuestos donde ^1H está sustituido con deuterio, es decir ^2H (D).

Las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (1) se usan normalmente sales no tóxicas, que incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácidos tales como, sales de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, propionato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, succinato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, formiato y toluenosulfonato) y sales de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato y fosfato); sales con aminoácidos tales como ácido de arginina, ácido aspártico ácido glutámico; sales metálicas, tales como sales de metal alcalina (por ejemplo, sal sódica y sal potásica) y sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal cálcica y sal magnesio); sales de amonio; y sales de base orgánica (por ejemplo, sal trimetilamina, sal trietilamina, sal piridina, sal picolina, sal diciclohexilamina y sal N,N'-dibenciletilendiamina).

50

55 En el caso en el que el Compuesto (1) se dé en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (1) puede obtenerse directamente purificando el producto. Por otro lado, en el caso en el que el Compuesto (1) se de en forma libre, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (1) puede obtenerse por un método típico, es decir disolviendo o suspendiendo el producto en un disolvente orgánico adecuado, y después añadiendo un ácido o base del mismo. Por ejemplo, la sal puede formarse mezclando el producto con un ácido o álcali farmacéuticamente aceptable en un disolvente tal como agua, metanol, etanol, acetona y similares.

60

Además, el Compuesto (1) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden existir como un hidrato que contiene agua o un solvato que contiene diversos disolventes, tales como etanol, y por lo tanto el hidrato y el solvato de los mismos también se incluyen en la presente invención.

- 5 En el caso en el que el Compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se dé como un cristal, pueden existir polimorfismos cristalinos en el cristal, y por lo tanto los polimorfismos cristalinos también se incluyen en la presente invención.

10 El presente compuesto de pirazol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tienen acción inhibitoria de la recaptación de serotonina humana y acción antagonista de 5-HT_{2C}, en particular, acción agonista inversa. Por lo tanto, el compuesto y la sal son útiles como medicamento para tratar enfermedades mediadas por el sistema nervioso serotoninérgico o para prevenir una recaída de las mismas.

15 Las enfermedades mediadas por el sistema nervioso serotoninérgico incluyen, por ejemplo, depresión y ansiedad. La depresión está incluida en los trastornos del ánimo de acuerdo con la clasificación de enfermedades psiquiátricas. El trastorno del ánimo incluye principalmente el trastorno depresivo y el trastorno bipolar. En más detalle, una depresión general incluye, por ejemplo, (i) trastornos depresivos, tales como trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, y trastornos depresivos no especificados de otra forma, (ii) depresión, y (iii) trastorno afectivo estacional. El presente compuesto y la sal del mismo son útiles como medicamento para tratar las enfermedades mencionadas anteriormente o para prevenir una recaída de las mismas. Además, el presente compuesto y la sal del mismo también son útiles como medicamentos para tratar (iv) el episodio depresivo mayor en el trastorno bipolar, o prevenir la recaída de los mismos. Por otra parte, la ansiedad (trastorno por ansiedad) incluye principalmente el trastorno por ansiedad y la fobia. El presente compuesto y la sal del mismo son útiles como medicamentos para tratar la ansiedad (trastorno por ansiedad), tal como (v) trastorno por pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno por ansiedad generalizada y trastorno por ansiedad debido a una afección médica general, (vi) trastorno por ansiedad que comprende trastorno por ansiedad inducido por sustancias, (vii) agorafobia, (viii) fobia social, (ix) trastorno de la personalidad por evitación, y (x) trastorno psicofisiológico, o prevenir la recaída de los mismos. Además, el presente compuesto y la sal del mismo también son útiles para tratar síntomas de depresión y ansiedad asociados con otras enfermedades tales como esquizofrenia y demencia, o prevenir la recaída de los mismos. Además, el presente compuesto y la sal del mismo también son útiles para tratar deterioros cognitivos tales como demencia, amnesia y deterioros cognitivos relacionados con la edad; trastorno del comportamiento alimentario incluyendo anorexia nerviosa e inanición nerviosa; obesidad, trastorno del sueño, esquizofrenia; adicción a drogas tales como alcohol, tabaco, nicotina, narcóticos, fármacos psicoestimulantes y psicotrópicos; cefalea en brotes; migraña; dolor; enfermedad de Alzheimer; hemicránea paroxística crónica; cefalea asociada con trastorno vascular; enfermedad de Parkinson que incluye demencia, depresión y ansiedad en la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos, y discinesia tardía; anomalías endocrinas tales como hiperprolactinemia; vasoespasma (en particular, en el sistema cerebrovascular); hipertensión; trastorno gastrointestinal asociado con cambios secretores y de la motilidad; y disfunción sexual tal como eyaculación precoz, o prevenir la recaída de los mismos.

40 La dosis del presente compuesto de pirazol y de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede variar dependiendo de la edad y el estado de los pacientes; y, en general, cuando los pacientes son seres humanos, pueden administrarse de 0,1 mg a alrededor de 1.000 mg, preferentemente de 1 mg a alrededor de 100 mg como dosis diaria por paciente individual. La administración puede ser una o varias veces al día, y cada administración puede incluir 1, 2 o 3 dosis.

45 En caso de que el presente compuesto de pirazol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usen para el tratamiento, pueden administrarse por vía oral o parenteral [p. ej., por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intratecal, tópica, transrectal, percutánea, nasal y pulmonar (es decir, por el pulmón)] como una composición farmacéutica. Las formas de dosificación oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, gránulos finos, polvos, soluciones, jarabes y suspensiones; y las formas de dosificación parenteral incluyen, por ejemplo, inyecciones acuosas, inyecciones no acuosas, supositorios, preparaciones nasales, preparaciones transdérmicas, tales como lociones, emulsiones, pomadas, cremas, gelatinas, geles, parches cutáneos (p. ej., cintas, parches transdérmicos y cataplasmas), polvos tópicos, y similares. Estas formulaciones pueden formularse de acuerdo con técnicas convencionales bien conocidas, y pueden comprender vehículos o excipientes inactivos o atóxicos que se usan típicamente en el campo de la formulación.

55 Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados para la formulación incluyen sustancias usadas típicamente en el campo de la formulación que no reaccionan ni con el Compuesto (1) ni con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Específicamente, la composición farmacéutica que contiene el Compuesto (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede comprender además los vehículos usados para la formulación tales como excipientes, aglutinantes, lubricantes, estabilizadores, disgregantes, tampones, solubilizantes, agentes de tonicidad, ajustadores de pH, tensioactivos, agentes emulsionantes, agentes suspensores, dispersantes, estabilizadores de la suspensión, espesantes, modificadores de la viscosidad, agentes gelificantes, lenitivos, conservantes, plastificantes, promotores de la absorción transdérmica, antioxidantes, humectantes, antisépticos aromas, y similares. Además, la composición farmacéutica puede comprender, de forma opcional una mezcla de dos o más de los vehículos enumerados anteriormente usados para la formulación.

Las formulaciones sólidas tales como los comprimidos pueden formularse mezclando el agente activo con, por ejemplo, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables usados típicamente en la técnica (p. ej., lactosa, sacarosa y almidón de maíz), aglutinantes (p. ej., celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa), disgregantes (p. ej. carboximetilcelulosa sódica y almidón carboximetil sódico), lubricantes (p. ej. ácido esteárico y estearato de magnesio), y conservantes.

Cuando se administra por vía parenteral, el agente activo se disuelve o se suspende en vehículos fisiológicamente aceptables tales como agua, solución salina, solución oleosa y acuosa de glucosa; y, si es necesario, pueden añadirse al mismo adyuvantes tales como agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

En caso de que el presente compuesto de pirazol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se apliquen al uso farmacéutico como se menciona anteriormente, se administran generalmente en forma de una formulación mezclada con los vehículos usados para la formulación. Dicha formulación puede prepararse de acuerdo con los métodos típicos. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede contener el presente compuesto de pirazol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como agente activo en una cantidad de 0,05 % en peso a 99 % en peso, preferentemente 0,05 % en peso a 80 % en peso, more preferentemente 0,1 % en peso a 70 % en peso, aún más preferentemente 0,1 % en peso a 50 % en peso. La formulación puede comprender otros ingredientes que son eficaces para el tratamiento.

La formulación del presente compuesto puede ser, por ejemplo, comprimidos que pueden formularse mezclando 20 mg del compuesto del ejemplo 1, 100 mg de lactosa, 25 mg de celulosa cristalina y 1 mg de estearato de magnesio, y después comprimiendo la mezcla.

Con el fin de mejorar la eficacia, el presente compuesto de pirazol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden usarse en combinación con medicamentos (es decir, medicamentos combinados) tales como antidepresivos, fármacos ansiolíticos, fármacos antipsicóticos, agonistas del receptor de dopamina, fármacos antiparkinsonianos, fármacos antiepilépticos, fármacos antiespasmódicos, fármacos analgésicos preparaciones hormonales, fármacos terapéuticos para la migraña, agonistas del receptor β adrenérgico, fármacos terapéuticos para la demencia y fármacos terapéuticos para el trastorno del ánimo. Además, con el fin de reducir los efectos secundarios, el presente compuesto de pirazol y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden usarse en combinación con medicamentos (es decir medicamentos combinados) tales como fármacos antieméticos, fármacos inductores del sueño y anticonvulsivos. El momento de la administración del presente compuesto y del medicamento adicional no está limitado, y, por lo tanto, pueden administrarse al sujeto de forma simultánea o secuencial. Además, el presente compuesto y el medicamento adicional pueden usarse como una combinación farmacológica. La dosis del medicamento combinado puede variar, y puede determinarse sobre la base de la cantidad usada en la práctica clínica. La proporción del presente compuesto y el medicamento combinado puede determinarse sobre la base de, por ejemplo, el sujeto, la vía de administración, la enfermedad, el síntoma, o la combinación del fármaco. Por ejemplo, cuando los sujetos son seres humanos, pueden usarse de 0,01 a 1000 partes por volumen del medicamento combinado por parte por volumen del presente compuesto.

Ejemplo

De aquí en adelante, la presente invención se ilustra con más detalle mediante ejemplos de referencia, ejemplos y ensayos, pero el alcance de la presente invención no debe limitarse a ellos. Además, los nombres de los compuestos que se muestran en los ejemplos de referencia y los ejemplos de más adelante no siguen necesariamente el sistema de nomenclatura IUPAC.

Las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos de referencia y los ejemplos.

Me: Metilo
 Et: Etilo
 n-Bu: Butilo normal
 n-Pent: Pentilo normal
 n-Hex: Hexilo normal
 n-Hep: Heptilo normal
 Boc: *tert*-Butoxicarbonilo
 DMSO: Dimetilsulfóxido
 THF: Tetrahydrofurano
 DMF: N,N-dimetilformamida
 CDI: 1,1'-Carbonildiimidazol
 Ms: Metanosulfonilo
 Bn: Bencilo
 TFA: Ácido trifluoroacético
 DBU: 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
 PTLC: Cromatografía de capa fina preparativa

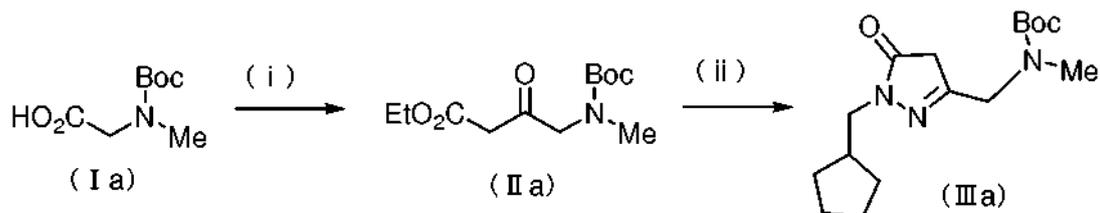
EM obs [M+1]: Molécula protonada observada

Los compuestos se identificaron por espectros de resonancia magnética nuclear de protones (espectro RMN ^1H) y espectros de masa (CL-EM). En el análisis por CL-EM, los espectros de masas de moléculas protonadas se observaron mediante ionización por electronebulización.

Preparación de los compuestos de pirazol:

Ejemplo de referencia 1

{[1-(ciclopentilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-metil}metilcarbamato de *terc*-butilo



15 Etapa (i)

A una solución del Compuesto (Ia) (142 g, 0,75 mol) en THF (750 ml) se le añadió CDI (134 g, 0,83 mol) en pequeñas porciones de 21 °C a 23 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después se añadieron a la misma cloruro de magnesio (92,8 g, 0,98 mol) y etil malonato potásico (166 g, 0,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (1,5 l) a la misma con refrigeración de la reacción para mantener la temperatura interna por debajo de 25 °C. La solución se extrajo con tolueno (2 l), y las fases orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con K_2CO_3 al 5 % (1,5 l), agua (x2, ambos 1,5 l), KHSO_4 al 5 % (x2, 1,5 l y 1,0 l) y agua (1,5 l). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el Compuesto (IIa) (183 g, 91 %) en forma de un aceite de coloro amarillo-pardo.

Etapa (ii)

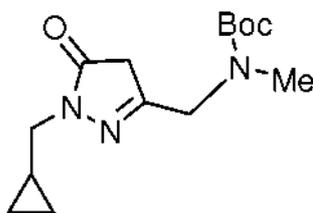
Una solución de diclorhidrato de (ciclopentilmetil)hidrazina (82,1 g, 0,43 mol) y trietilamina (108 g, 1,1 mol) en etanol (855 ml) se agitó a 55 °C. Después de que la solución fuera homogénea, el Compuesto (IIa) (108,5 g, 0,41 mol) se añadió a la misma. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante aproximadamente 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron KHSO_4 al 5 % (584 g) y después agua (876 ml). El etanol se evaporó a presión reducida hasta que el peso total fue 1567 g. El residuo concentrado se extrajo con acetato de etilo (x2, 1,4 l y 0,95 l), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (332 ml), y la mezcla se calentó. Después de disolverse el sólido, la solución se enfrió a 45 °C y se añadieron cristales de siembra del Compuesto (IIIa) a la misma. La mezcla se agitó de 43 °C a 45 °C (temperatura interna) durante 1 hora, y se añadió gota a gota n-hexano (332 ml) a la misma durante 45 minutos con el mantenimiento de la temperatura interna de 43 °C a 45 °C. La mezcla se agitó en las mismas condiciones durante 1 hora, se agitó lentamente con enfriamiento a 10 °C durante 3 horas, y después se agitó de 4 °C a 10 °C (temperatura interna) durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó dos veces con una mezcla de n-hexano / acetato de etilo enfriado (1:1) (116 ml). El polvo obtenido se secó a presión reducida para dar el Compuesto (IIIa) (92,5 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,20-1,75 (8H, m), 1,46 (9H, s), 2,23-2,35 (1H, m), 2,84 (3H, s a), 3,20 (2H, s), 3,55 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,10 (2H, s a).

Los siguientes compuestos de los Ejemplos de referencia 2 a 30 se prepararon de la misma manera que el Ejemplo de referencia 1.

Ejemplo de referencia 2

{[1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-metil}metilcarbamato de *terc*-butilo

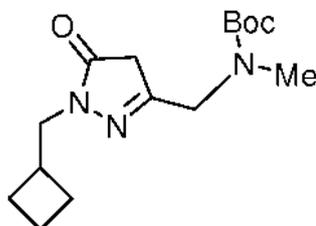


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,29-0,38 (2H, m), 0,49-0,55 (2H, m), 1,08-1,29 (1H, m), 1,47 (9H, s), 2,88 (3H, s a) 3,23 (2H, s), 3,51 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 4,14 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 3

5

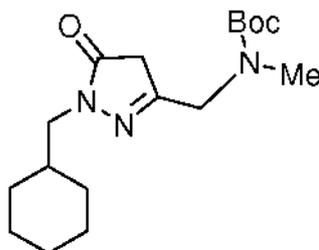
{[1-(ciclobutilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-metil}metilcarbamato de *terc*-butilo



10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,72-1,94 (4H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,62-2,77 (1H, m), 2,86 (3H, s a), 3,21 (2H, s), 3,67 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,11 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 4

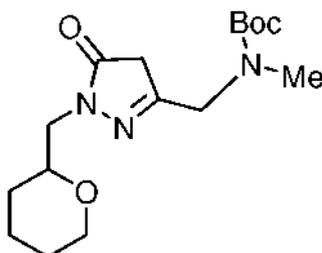
15 {[1-(ciclohexilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-metil}metilcarbamato de *terc*-butilo



20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,87-1,06 (2H, m), 1,10-1,31 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,61-1,81 (5H, m), 3,12 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,48 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 4,11 (2H, s).

Ejemplo de referencia 5

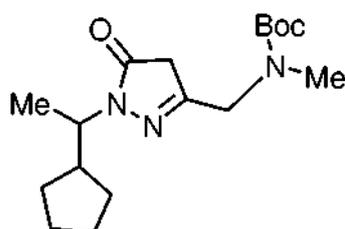
25 metil[[5-oxo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]carbamato de *terc*-butilo



30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,21-1,72 (14H, m), 1,79-1,93 (1H, m), 2,86 (3H, s a), 3,24 (1H, s), 3,32-3,44 (1H, m), 3,52-3,67 (2H, m), 3,70-3,83 (1H, m), 3,94-4,31 (4H, m).

Ejemplo de referencia 6

{[1-(1-ciclopentiletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-metil}metilcarbamato de *terc*-butilo



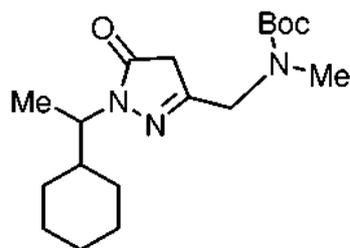
35

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,10-1,23 (3H, m), 1,25 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,37-1,66 (13H, m), 1,72-1,83 (1H, m), 2,16 (1H, tdd, $J = 16,9, 7,7, 2,1$ Hz), 2,83 (3H, s a), 3,20 (2H, s), 3,90-4,00 (1H, m), 4,03-4,17 (2H, m).

Ejemplo de referencia 7

5

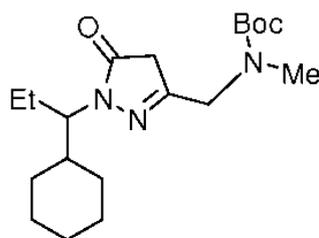
{[1-(1-ciclohexiletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-metil}metilcarbamato de *tert*-butilo



10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,88-1,06 (2H, m), 1,07-1,23 (4H, m), 1,26 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,47 (9H, s), 1,52-1,88 (5H, m), 2,86 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,89-4,00 (1H, m), 4,11 (2H, s).

Ejemplo de referencia 8

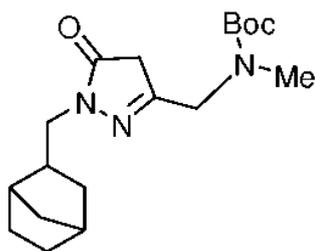
15 {[1-(1-ciclohexilpropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-metil}metilcarbamato de *tert*-butilo



20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,78 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,88-1,26 (5H, m), 1,47 (9H, s), 1,55-1,88 (8H, m), 2,85 (3H, s), 3,26 (2H, s), 3,73 (1H, m), 4,12 (2H, s).

Ejemplo de referencia 9

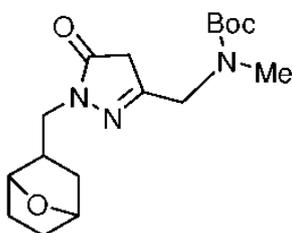
25 {[1-(biciclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}metilcarbamato de *tert*-butilo



30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,07-1,20 (4H, m), 1,31-1,55 (13H, m), 1,87-1,96 (1H, m), 2,03-2,07 (1H, m), 2,22-2,26 (1H, m), 2,87 (3H, s a), 3,22 (2H, s a), 3,43 (2H, ddd, $J = 36,3, 13,8, 7,8$ Hz), 4,07-4,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 10

metil{[1-(7-oxabicyclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}carbamato de *tert*-butilo

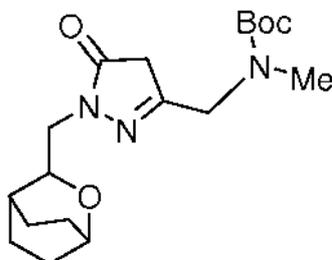


35

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,34-1,74 (15H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,88 (3H, s a), 3,23 (2H, s), 3,53 (2H, ddd a, J = 38,7, 13,8, 7,5 Hz), 4,11 (2H, s a), 4,41 (1H, d, J = 4,4 Hz), 4,58 (1H, t, J = 4,6 Hz).

Ejemplo de referencia 11

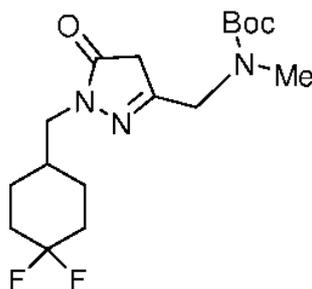
- 5 metil[1-(2-oxabicyclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo



- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,43-1,76 (15H, m), 1,94-2,04 (3H, m), 2,86 (3H, s a), 3,23 (2H, s a), 3,64-3,92 (3H, m), 4,02-4,24 (3H, m).

Ejemplo de referencia 12

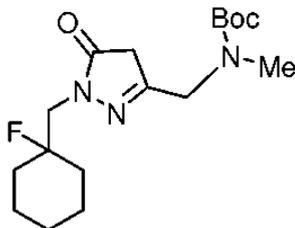
- 15 ({1-[(4,4-difluorociclohexil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de *tert*-butilo



- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,59-1,90 (5H, m), 2,09 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,24 (2H, s), 3,56 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,11 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 13

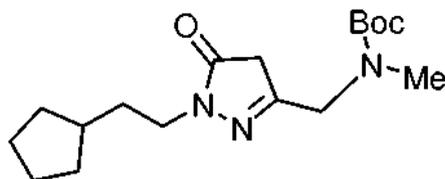
- 25 ({1-[(1-fluorociclohexil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de *tert*-butilo



- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,15-1,69 (17H, m), 1,74-1,88 (2H, m), 2,86 (3H, s a), 3,25 (2H, s), 3,79 (2H, d, J = 19,5 Hz), 4,13 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 14

- {1-(2-ciclopentiletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}metil]metilcarbamato de *tert*-butilo

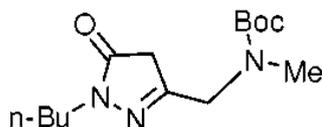


35

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,12 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,47-1,88 (9H, m), 2,87 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,65 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,12 (2H, s).

Ejemplo de referencia 15

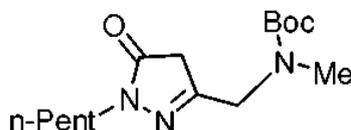
5 [(1-butil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-metil]metilcarbamato de *tert*-butilo



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,34 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,66 (2H, quint, J = 7,3 Hz), 2,87 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,64 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,12 (2H, s).

Ejemplo de referencia 16

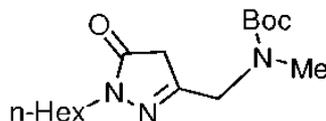
15 metil[[5-oxo-1-pentil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)metil]carbamato de *tert*-butilo



20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,24-1,40 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,67 (2H, quint, J = 7,2 Hz), 2,87 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,12 (2H, s).

Ejemplo de referencia 17

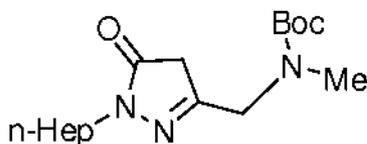
25 [(1-hexil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-metil]metilcarbamato de *tert*-butilo



30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,22-1,36 (6H, m), 1,47 (9H, s), 1,61-1,73 (2H, m), 2,87 (3H, s a), 3,22 (2H, s), 3,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,07-4,17 (2H, m).

Ejemplo de referencia 18

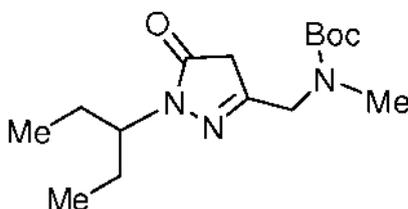
[(1-heptil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-metil]metilcarbamato de *tert*-butilo



35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,24-1,35 (8H, m), 1,47 (9H, s), 1,66 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,63 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,12 (2H, s).

Ejemplo de referencia 19

metil[[5-oxo-1-(pentan-3-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo

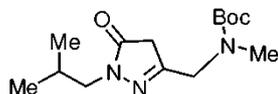


45

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,83 (6H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,47 (9H, s), 1,68 (4H, m), 2,86 (3H, s a), 3,27 (2H, s), 3,91 (1H, tt, $J = 8,8, 4,0$ Hz), 4,12 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 20

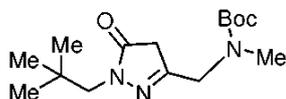
- 5 metil[[1-(2-metilpropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]carbamato de *terc*-butilo



- 10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,92 (6H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,47 (9H, s), 2,03-2,12 (1H, m), 2,87 (3H, s a), 3,24 (2H, s), 3,46 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 4,07-4,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 21

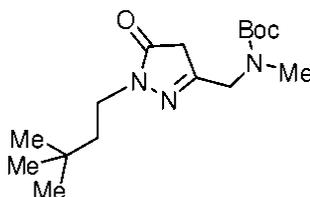
- 15 {[1-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]metilcarbamato de *terc*-butilo



- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (9H, s), 1,47 (9H, s), 2,87 (3H, s a), 3,22 (2H, s), 3,45 (2H, s), 4,07-4,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 22

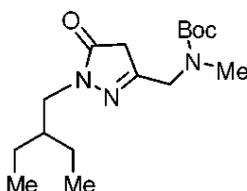
{[1-(3,3-dimetilbutil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]metilcarbamato de *terc*-butilo



- 25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,96 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,56-1,61 (2H, m), 2,87 (3H, s a), 3,20 (2H, s a), 3,63-3,69 (2H, m), 4,12 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 23

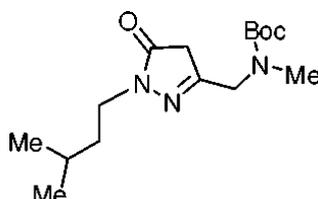
{[1-(2-etilbutil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]metilcarbamato de *terc*-butilo



- 35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,89 (6H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,26-1,38 (4H, m), 1,47 (9H, s), 1,67-1,77 (1H, m), 2,86 (3H, s a), 3,22 (2H, s a), 3,54 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 4,11 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 24

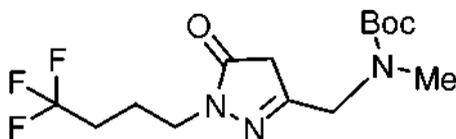
- 40 metil[[1-(3-metilbutil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]carbamato de *terc*-butilo



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,94 (6H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,47 (9H, s), 1,53-1,68 (3H, m), 2,87 (3H, s a), 3,22 (2H, s a), 3,66 (2H, t a, $J = 7,2$ Hz), 4,11 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 25

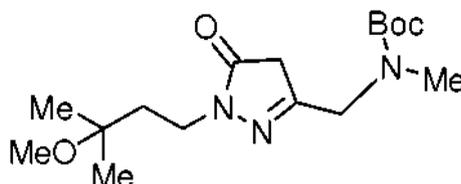
- 5 metil{[5-oxo-1-(4,4,4-trifluorobutil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



- 10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,90-2,23 (4H, m), 2,88 (3H, s), 3,25 (2H, s), 3,72 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,12 (2H, s).

Ejemplo de referencia 26

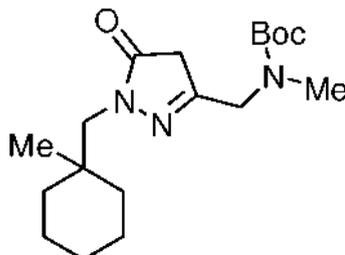
- 15 {[1-(3-metoxi-3-metilbutil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}metilcarbamato de *terc*-butilo



- 20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (6H, s), 1,47 (9H, s), 1,82-1,88 (2H, m), 2,86 (3H, s a), 3,17-3,26 (5H, m), 3,68-3,77 (2H, m), 4,08-4,14 (2H, m).

Ejemplo de referencia 27

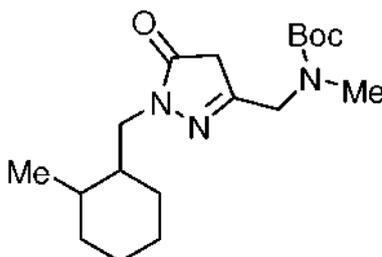
- 25 metil{[1-[(1-metilciclohexil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,94 (3H, s), 1,24-1,56 (19H, m), 2,87 (3H, s), 3,21 (2H, s), 3,48 (2H, s), 4,11 (2H, s).

30 Ejemplo de referencia 28

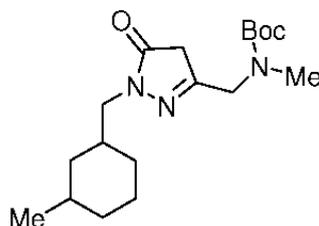
- metil{[1-[(2-metilciclohexil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



- 35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,14-1,45 (7H, m), 1,47 (9H, s), 1,65 (1H, m), 1,81 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,86 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,49 (1H, dd, $J = 12,3, 5,9$ Hz), 3,57 (1H, dd, $J = 12,3, 6,9$ Hz), 4,11 (2H, s).

Ejemplo de referencia 29

metil({1-[(3-metilciclohexil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}metil)carbamato de *terc*-butilo

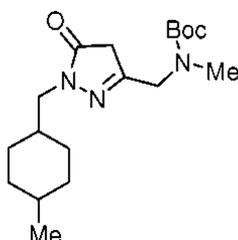


5

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,63 (1H, m), 0,74-0,95 (5H, m), 1,13-1,42 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,55-1,85 (5H, m), 2,87 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,47 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,11 (2H, s a).

10 Ejemplo de referencia 30

metil({1-[(4-metilciclohexil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}metil)carbamato de *terc*-butilo

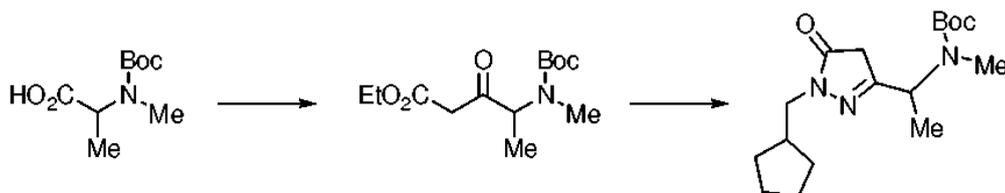


15

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,92 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,24-1,73 (18H, m), 1,97 (1H, m), 2,86 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,59 (2H, d, J = 7,7 Hz), 4,12 (2H, s a).

20 Ejemplo de referencia 31

{1-[1-(ciclopentilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]etil}metilcarbamato de *terc*-butilo



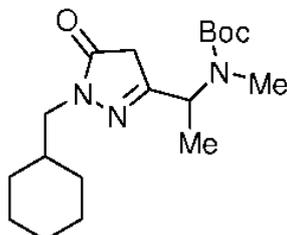
25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1 excepto que se usó *N*-*terc*-butoxi-carbonil-*N*-metilalanina.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,14-1,87 (20H, m), 2,32 (1H, m), 2,68 (3H, s), 3,17 (2H, m), 3,58 (2H, d, J = 7,5 Hz), 5,11 (1H, s a).

30 Los compuestos de los Ejemplos de referencia 32 a 35 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 31.

Ejemplo de referencia 32

35 {1-[1-(ciclohexilmetil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]etil}metilcarbamato de *terc*-butilo

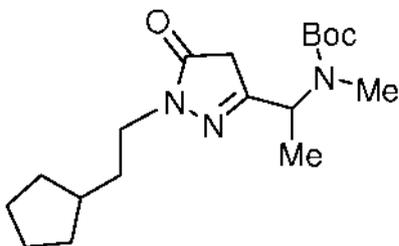


RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,97 (2H, m), 1,20 (4H, m), 1,39 (3H, d, 7,0 Hz), 1,47 (9H, s), 1,68 (5H, m), 2,69 (3H, s),

3,17 (2H, m), 3,45 (1H, dd, J = 14,0, 7,1 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 14,0, 7,4 Hz), 5,09 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 33

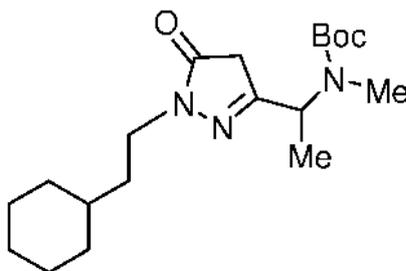
5 {1-[1-(2-ciclopentiletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]etil}metilcarbamato de *terc*-butilo



10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,12 (2H, m), 1,40 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,47-1,87 (18H, m), 2,69 (3H, s), 3,16 (2H, m), 3,62 (1H, dt, J = 14,3, 7,1 Hz), 3,68 (1H, dt, J = 14,3, 7,1 Hz), 4,95 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 34

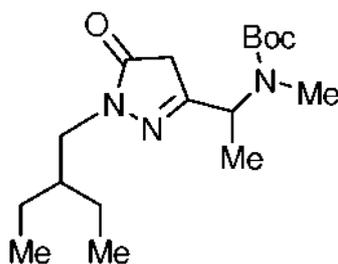
15 {1-[1-(2-ciclohexiletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]etil}metilcarbamato de *terc*-butilo



20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,81-1,81 (25H, m), 2,68 (3H, s), 3,16 (2H, m), 3,64 (1H, dt, J = 14,5, 7,2 Hz), 3,70 (1H, dt, J = 14,5, 7,5 Hz), 4,96 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 35

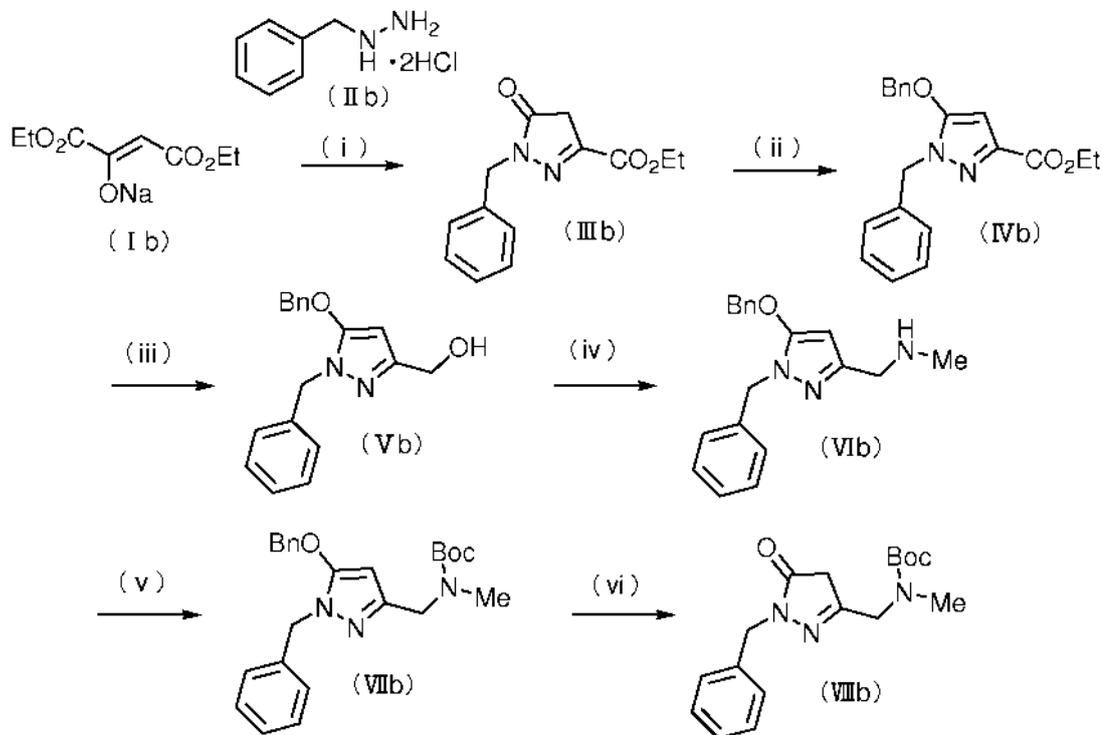
{1-[1-(2-etilbutil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]etil}metilcarbamato de *terc*-butilo



25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,87 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (4H, m), 1,36 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,45 (9H, s), 1,71 (1H, m), 2,66 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,53 (2H, d, J = 7,0 Hz), 5,05 (1H, s a).

30

Ejemplo de referencia 36

[[1-bencil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)metil]metilcarbamato de *tert*-butilo

5

Etapa (i)

10 A una solución del Compuesto (Ib) (1,32 g, 6,3 mmol) en una mezcla de ácido acético (13 ml) y tolueno (6,3 ml) se le añadió una solución del Compuesto (IIb) (1,00 g, 6,3 mmol) en agua (6,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas, a 120 °C durante 3 horas, y después a 130 °C durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió agua (3 ml) al residuo concentrado. El sólido resultante se recogió por filtración y se añadió tolueno (5 ml) a la misma. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió lentamente a 0 °C, y se agitó a 0 °C durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el Compuesto (IIIb) (919 mg, 59 %).

15

Etapas (ii) a (iii)

20 A una solución del Compuesto (IIIb) (710 mg, 2,9 mmol) y K_2CO_3 (418 mg, 3,0 mmol) en dimetilformamida (8,6 ml) se le añadió bromuro de bencilo (360 μ l, 3,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La sal se retiró por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano / acetato de etilo) para dar un producto en bruto del Compuesto (IVb), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El Compuesto resultante (IVb) se disolvió en tetrahidrofurano (14 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (131 mg, 3,4 mmol) a la misma en pequeñas porciones a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadieron agua (150 μ l), NaOH ac. 2 mol/l (150 μ l) y agua (450 μ l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, el precipitado resultante se retiró por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1 \rightarrow acetato de etilo) para dar el Compuesto (Vb) (608 mg, 72 %).

25

30

Etapas (iv) a (v)

35 A una solución del Compuesto (Vb) (607 mg, 2,1 mmol) y trietilamina (282 μ l, 4,2 mmol) en diclorometano (6,2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (239 μ l, 3,1 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió metilamina al 40 %-metanol (6,2 ml) en pequeñas porciones y la mezcla de reacción se agitó durante una noche lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. Al resultante se añadió $NaHCO_3$ ac. sat., la mezcla se extrajo con metanol al 10 %-cloroformo, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (VIb), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron el Compuesto resultante (VIb) y

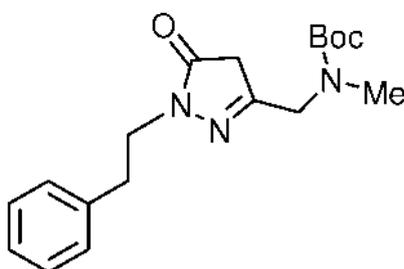
5 trietilamina (282 μ l, 4,2 mmol) en diclorometano (10 ml), se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (900 mg, 4,1 mmol) a la misma a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió NaHCO_3 ac. sat. y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 95:5 \rightarrow 60:40) para dar el Compuesto (VIIb) (643 mg, 76 %).

Etapa (vi)

10 El Compuesto (VIIb) (300 mg, 0,74 mmol) se hidrogenó en metanol (2 ml) con paladio al 10 % sobre carbono (30 mg) a temperatura ambiente durante 1 hora a presión ambiental. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró para dar el Compuesto del título (VIIIb) (243 mg, cuantitativo).
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (9H, s), 2,84 (3H, s a), 3,25 (2H, s a), 4,09 (2H, s a), 4,82 (2H, s), 7,27-7,37 (5H, m).

Ejemplo de referencia 37

15 $\{[5\text{-oxo-1-(2-feniletíl)-4,5\text{-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}\}$ metilcarbamato de *terc*-butilo

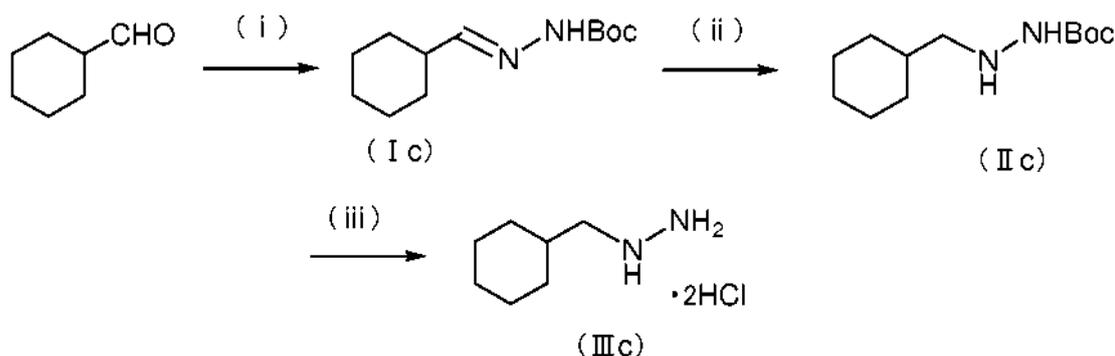


20 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 36.
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,85 (3H, s a), 2,99 (2H, t a, $J = 7,6$ Hz), 3,17 (2H, s a), 3,87-3,92 (2H, m), 4,12 (2H, s a), 7,18-7,32 (5H, m).

Preparación de compuestos de hidrazina:

25 Ejemplo de referencia 38

Diclorhidrato de (ciclohexilmetil)hidrazina



30

Etapa (i)

35 A una solución de ciclohexilaldehído (38 g, 339 mmol) en metanol (677 ml) se le añadió N-Boc-hidrazina (44,8 g, 339 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió al residuo concentrado hexano (100 ml), y la mezcla se suspendió. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el Compuesto (Ic) (55,9 g) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró, se añadió al residuo concentrado n-hexano (30 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con n-hexano (15 ml) para dar el Compuesto (Ic) (14,3 g, 70,2 g en total, 91 %) en forma de un sólido de color blanco.

40

Etapas (ii) a (iii)

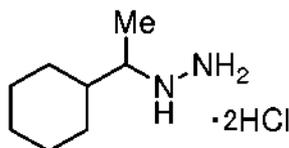
5 A una solución de cianoborohidruro sódico (12,5 g, 189 mmol) en una mezcla de metanol (430 ml) y ácido acético (40 ml) se le añadió el Compuesto (Ic) (42,8 g, 189 mmol) durante 10 minutos con refrigeración en un baño de hielo para mantener la temperatura interna por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y después durante 30 minutos más, calentando lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 8 con NaOH ac. 2 mol/l (50 ml) con refrigeración en el baño de hielo de nuevo, y se extrajo con cloroformo (x2, 300 ml y 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (IIc) (46,3 g) en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El Compuesto resultante (IIc) se disolvió en metanol (400 ml), y se añadió gota a gota HCl conc. (100 ml) a la solución a 55 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó de 55 °C a 60 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió metanol (200 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida dos veces. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (200 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar el Compuesto del título (IIIc) (39,4 g) en forma de un polvo de color blanco.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (2H, dd a, J = 22,6, 11,7 Hz), 1,09-1,26 (3H, m), 1,55-1,78 (6H, m), 2,72 (2H, d a, J = 4,4 Hz).

20 Los siguientes compuestos de hidrazina se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 38 excepto que se usó un compuesto cetona correspondiente.

Ejemplo de referencia 39

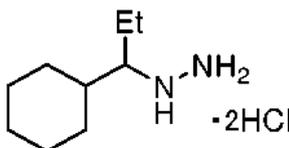
25 Diclorhidrato de (1-ciclohexiletil)hidrazina



30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85-1,32 (8H, m), 1,53-1,80 (6H, m), 2,92 (1H, dc, J = 6,8, 5,4 Hz), 8,37 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 40

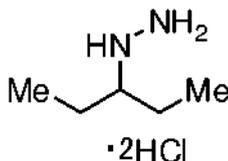
Diclorhidrato de (1-ciclohexilpropil)hidrazina



35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,96-1,28 (5H, m), 1,50(2H, m), 1,55-1,76 (6H, m), 2,64 (1H, dt, J = 5,6, 5,6 Hz), 7,06 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 41

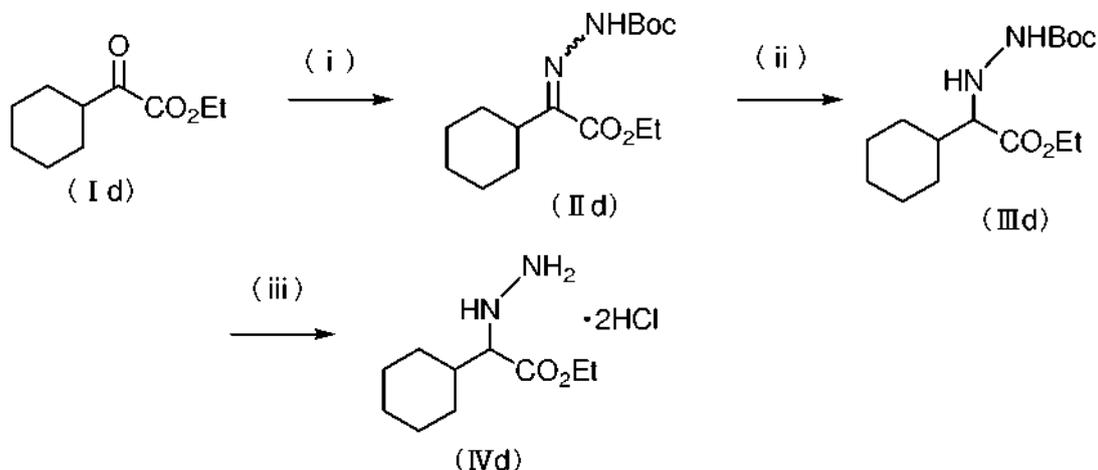
Diclorhidrato de pentan-3-ilhidrazina



45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (4H, m), 2,81 (1H, quint, J = 5,9 Hz).

Ejemplo de referencia 42

Diclorhidrato de acetato de etil ciclohexil(hidrazinilo)



5

Etapas (i) a (ii)

Una solución de α -cetoéster (I d) (887 mg, 4,8 mmol) preparada de acuerdo con el método divulgado en Tetrahedron, 1996, 52 (42), 13513 y carbazato de *tert*-butilo (636 mg, 4,8 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 día. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (II d), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El Compuesto resultante (II d) se disolvió en metanol (24 ml) y ácido acético (2,4 ml), se añadió cianohidruro sódico a la solución (603 mg, 9,6 mmol) en un baño de agua para mantener la temperatura a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua (10 ml) con refrigeración en un baño de hielo, se le añadió NaHCO_3 ac. sat. a la misma, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo =4:1) para dar el Compuesto (III d) (482 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro.

20

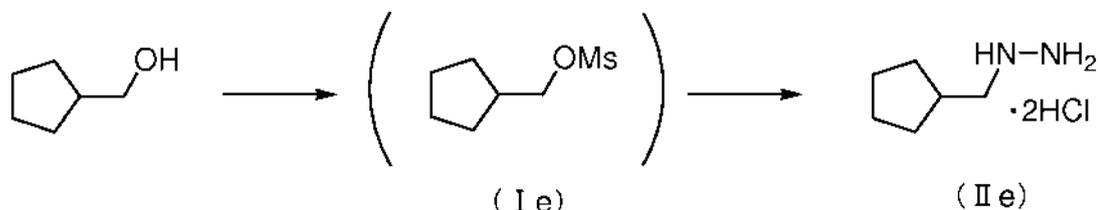
Etapas (iii)

A una solución del Compuesto (11 Id) (377 mg, 1,3 mmol) en etanol (2,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4- dioxano (1,9 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 35 minutos. A la mezcla se le añadió más HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (0,3 ml), y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó añadiendo éter dietílico y retirando el sobrenadante por decantación para dar el Compuesto del título (IV d) (238 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

Ejemplo de referencia 43

Diclorhidrato de (ciclopentilmetil)hidrazina



35

A una solución de ciclopentilmetil alcohol (51,1 g, 0,51 mol) y trietilamina (82,6 g, 0,82 mol) en tetrahidrofurano (510 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (67,2 g, 0,59 mmol) durante 55 minutos con el mantenimiento de la temperatura por debajo de 10 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A la mezcla se le añadió agua (380 ml) con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 10 °C, y la mezcla se extrajo con tolueno (765 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (I e) (86,9 g). El producto en bruto del Compuesto (I e) (50 g, equivalente a 0,28 mol) e hidrazina monohidrato (84,3 g, 1,7 mol) se disolvieron en etanol (281 ml), y la mezcla de reacción se agitó de 45 °C a 55 °C durante 7 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Al resultante se le añadió agua (94 ml),

40

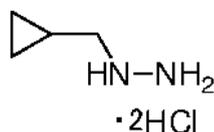
y la mezcla se extrajo con cloroformo (562 ml). La fase orgánica se lavó con agua (94 ml) dos veces, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. A la solución se le añadió HCl conc. (85 g) a una temperatura interna por debajo de 10°C , se añadió metanol (190 ml) a la misma para disolver el sólido, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (234 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida cuatro veces. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (85 ml). La mezcla se calentó a 40°C , se añadió gota a gota n-hexano (170 ml) a la misma a 40°C durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Después, la mezcla se enfrió a 10°C durante 1 hora y se agitó a una temperatura interna por debajo de 10°C durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de n-hexano enfriado/2-propanol (2:1) (36 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (33,6 g, 64 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,12-1,26 (2H, m), 1,42-1,65 (4H, m), 1,67-1,81 (2H, m), 2,02-2,17 (1H, m), 2,84 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,16 (5H, s a).

Los compuestos en Ejemplos de referencia 44 a 60 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 43 excepto que se usó un cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, yoduro de alquilo o metanosulfonato de alquilo correspondiente.

Ejemplo de referencia 44

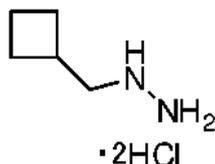
Diclorhidrato de (ciclopropilmetil)hidrazina



RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,32 (2H, dt a, $J = 8,1,3,1$ Hz), 0,53 (2H, ddd a, $J = 9,4, 5,0, 3,1$ Hz), 0,94-1,09 (1H, m), 2,81 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 8,21 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 45

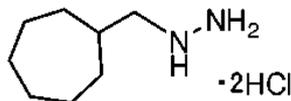
Diclorhidrato de (ciclobutilmetil)hidrazina



RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,67-1,92 (4H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,52-2,61 (1H, m), 2,94 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,68 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 46

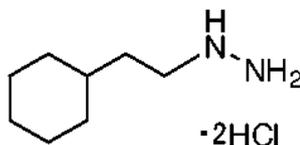
Diclorhidrato de (cicloheptilmetil)hidrazina



RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,11-1,23 (2H, m), 1,33-1,82 (11H, m), 2,73 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,51 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 47

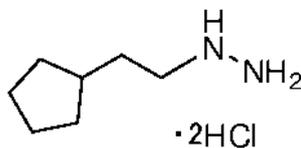
Diclorhidrato de (2-ciclohexiletil)hidrazina



RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 0,99 (2H, m), 1,15-1,40 (4H, m), 1,52 (2H, m), 1,63-1,79 (5H, m), 3,06 (2H, m).

Ejemplo de referencia 48

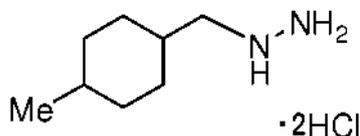
5 Diclorhidrato de (2-ciclopentiletil)hidrazina



10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,05 (2H, m), 1,38-1,63 (6H, m), 1,65-1,82 (3H, m), 2,87 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 5,73 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 49

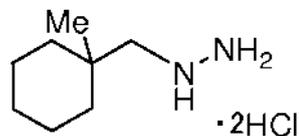
15 Diclorhidrato de [(4-metilciclohexil)metil]hidrazina



RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,87 (3H, d, $J = 7,7$ Hz), 0,85-1,85 (10H, m), 2,83 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,46 (3H, s a).

20 Ejemplo de referencia 50

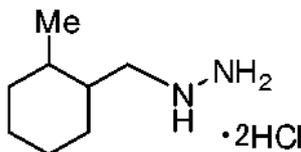
Diclorhidrato de [(1-metilciclohexil)metil]hidrazina



25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,91 (3H, s), 1,16-1,50 (10H, m), 2,72 (2H, s), 7,62 (3H, s a).

Ejemplo de referencia 51

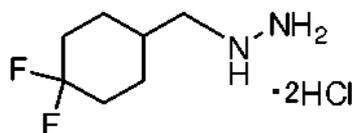
30 Diclorhidrato de [(2-metilciclohexil)metil]hidrazina



35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,30-1,74 (8H, m), 2,02 (1H, m), 2,22 (1H, m), 3,52 (2H, m), 4,75 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 52

40 Diclorhidrato de [(4,4-difluorociclohexil)metil]hidrazina

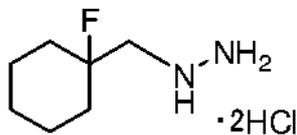


RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 1,34 (2H, m), 1,66-1,93 (5H, m), 2,06 (2H, m), 2,90 (2H, d, $J = 6,8$ Hz).

45

Ejemplo de referencia 53

Diclorhidrato de [(1-fluorociclohexil)metil]hidrazina

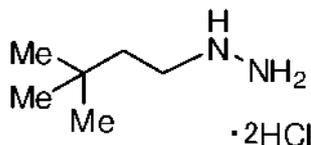


5

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,14-1,86 (10H, m), 3,00 (2H, d, J = 21,1 Hz).Ejemplo de referencia 54

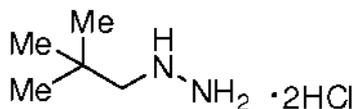
10

Diclorhidrato de (3,3-dimetilbutil)hidrazina

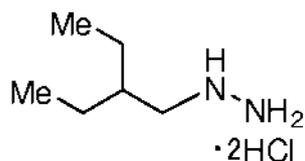
15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,87 (9H, s), 1,47 (2H, dd a, J = 10,4, 7,0 Hz), 2,86-2,93 (2H, m), 8,95 (5H, s a).Ejemplo de referencia 55

20

Diclorhidrato de (2,2-dimetilpropil)hidrazina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,90 (9H, s), 2,65 (2H, s), 7,43 (5H, s a).Ejemplo de referencia 56

Diclorhidrato de (2-etilbutil)hidrazina

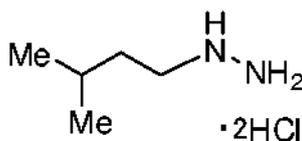


30

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,83 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,24-1,40 (4H, m), 1,52 (1H, dc, J = 25,6, 6,5 Hz), 2,80 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,54 (5H, s a).Ejemplo de referencia 57

35

Diclorhidrato de (3-metilbutil)hidrazina

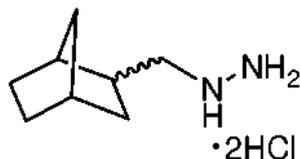


40

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,46 (2H, tt, J = 6,5, 3,0 Hz), 1,61 (1H, dc, J = 26,8, 6,6 Hz), 2,89-2,94 (2H, m), 6,47 (5H, s).

Ejemplo de referencia 58

Diclorhidrato de (biciclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)hidrazina

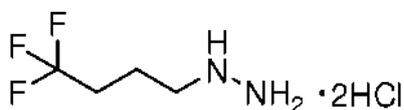


5

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,00-1,18 (4H, m), 1,21-1,53 (4H, m), 1,64-1,75 (1H, m), 2,18 (2H, s a), 2,58-2,90 (2H, m), 6,98 (3H, s a).

10 Ejemplo de referencia 59

Diclorhidrato de (4,4,4-trifluorobutil)hidrazina

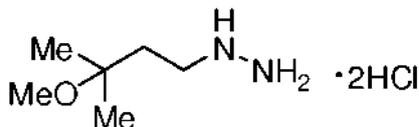


15

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,76 (2H, m), 2,34 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,4 Hz), 8,80 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 60

20 Diclorhidrato de (3-metoxi-3-metilbutil)hidrazina

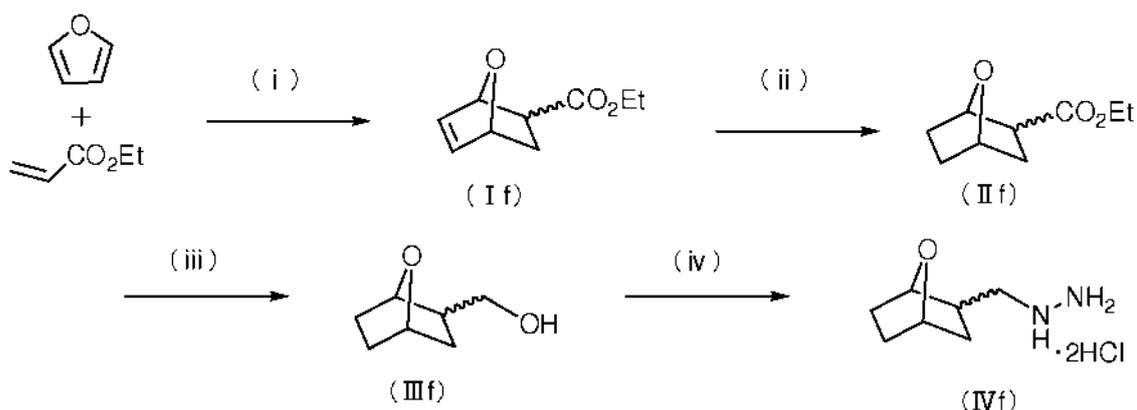


25

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10 (6H, s), 1,72-1,80 (2H, m), 2,91-2,99 (2H, m), 3,09 (3H, s), 5,18 (5H, s a).

Ejemplo de referencia 61: Hidrazina 3-biciclo

Diclorhidrato de (7-oxabicyclo[2,2,1]hept-2-ilmetil)hidrazina



30

Etapas (i) a (iii)

Los compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos divulgados en Teterahedron Letters, 23 (50), 5299. Una solución mezcla de furano (3,0 ml, 41 mmol), acrilato de etilo (3,00 g, 30 mmol) y yoduro de cinc (2,87 g, 9,0 mmol) se agitó a 40 °C durante 1 día. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se filtró a través de una mezcla de gel de sílice y Celite. El filtrado se concentró para dar un producto en bruto del Compuesto (If) (6,34 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El Compuesto resultante (If) se hidrogenó en metanol (30 ml) con paladio al 5 % sobre carbono (700 mg) durante una noche a presión ambiental. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (II f) (3,70 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El Compuesto resultante (II f) se disolvió en tetrahidrofurano (90 ml), se

40

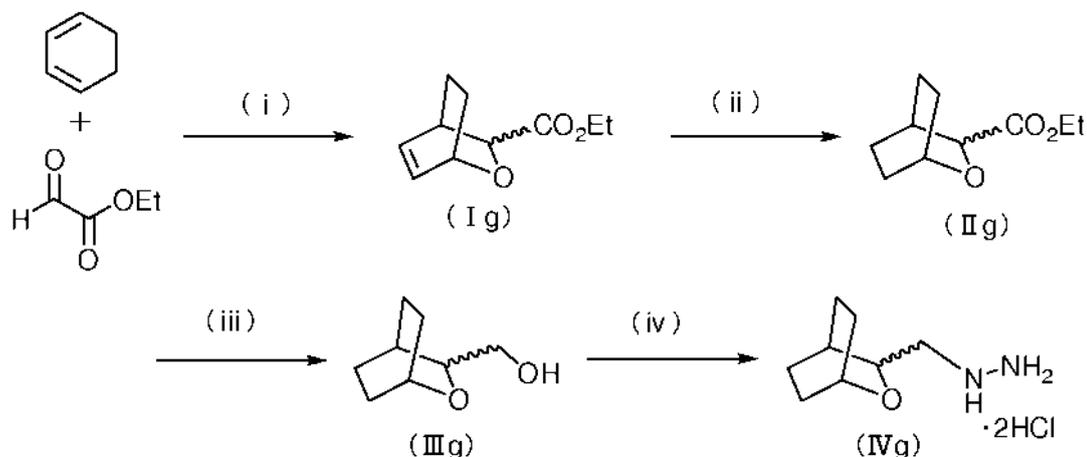
añadió hidruro de litio y aluminio a la solución (1,20 g, 32 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadieron posteriormente agua, NaOH ac. 2 mol/l y después agua, la mezcla se agitó a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo) para dar el Compuesto (III f) (2,40 g, 63 %).

Etapa (iv)

A una solución del Compuesto (III f) (2,40 g, 19 mmol) y trietilamina (5,2 ml, 38 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (2,2 ml, 28 mmol) a 0 °C, y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución se añadió NaHCO₃ ac. sat., la mezcla se extrajo con cloroformo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se disolvió en etanol (19 ml), se añadió hidrazina monohidrato (5,63 g, 113 mmol) a la solución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y después a 60 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió NaHCO₃ ac. sat., la mezcla se extrajo con cloroformo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se disolvió en tetrahidrofurano (16 ml), se añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (16 ml) a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IV f) (2,91 g, 87 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15-2,07 (7H, m), 2,59-2,82 (1H, m), 2,92-3,72 (1H, m), 4,44-4,49 (2H, m), 5,74 (5H, s).

Ejemplo de referencia 62: Hidrazina 4-biciclo

Diclorhidrato de (2-oxabicyclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)hidrazina



Etapas (i) a (ii)

Los compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos divulgados en Teterahedron, 52(21), 7321. A una solución de triflato de cobre (II) (88 mg, 0,24 mmol) y 2,2'-iso-propilidenbis[(4S)-4-*terc*-butil-2-oxazolina] (108 mg, 0,37 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió posteriormente a temperatura ambiente una solución de ciclohexadieno (4,7 ml, 49 mmol) en diclorometano (10 ml) y después un monómero de glioxilato de etilo recién preparado (5,0 g, 49 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se filtró a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto del Compuesto (I g) (2,65 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El Compuesto resultante (I g) (1,58 g) se hidrogenó con paladio al 10 % sobre carbono (158 mg) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas a presión ambiental. El catalizador se retiró por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 90:10 → 75:25) para dar el Compuesto (II g) (460 mg, 9 %).

Etapa (iii)

A una solución del Compuesto (II g) (199 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió borohidruro de litio (70 mg, 3,2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió gota a gota NH₄Cl ac. a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 70:30 → 30:70)

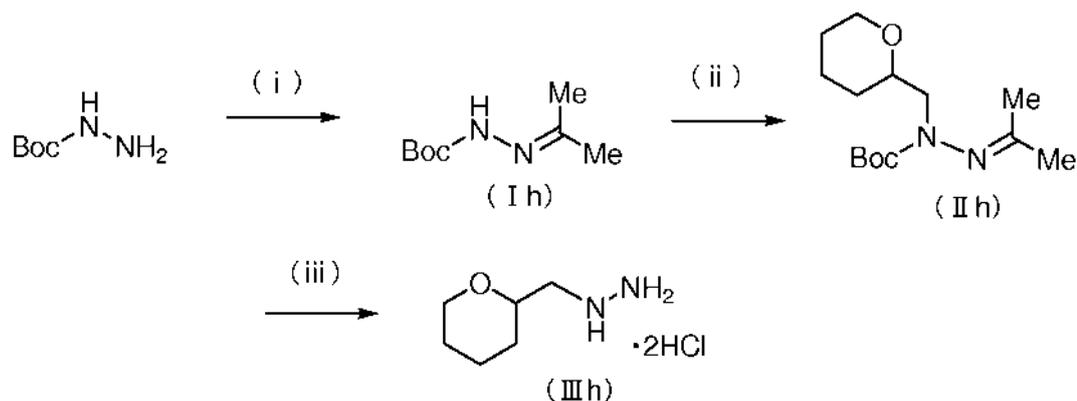
para dar el Compuesto (IIIg) (120 mg, 78 %).

Etapa (iv)

- 5 A una solución del Compuesto (IIIg) (440 mg, 3,0 mmol) y trietilamina (878 μ l, 6,3 mmol) en diclorometano (9 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (366 μ l, 4,7 mmol) a 0 °C, y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A la solución se le añadió NaHCO₃ ac. sat., la mezcla se extrajo con cloroformo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se disolvió en etanol (3 ml), se añadió hidrazina monohidrato (946 mg, 19 mmol) a la solución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió NaHCO₃ ac. sat., la mezcla se extrajo con cloroformo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió HCl 4 mol/l/dioxano (3,5 ml) a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 0 °C durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IVg) (220 mg, 31 %) en forma de un polvo de color blanco.
- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,45-1,92 (9H, m), 2,91 (1H, dd, J = 12,0, 4,7 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 11,9, 8,6 Hz), 3,53 (5H, s a), 3,68-3,74 (1H, m), 3,93-3,99 (1H, m).

20 Ejemplo de referencia 63

Diclorhidrato de (tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)hidrazina



25

Etapa (i)

- El compuesto se preparó de acuerdo con el método divulgado en Synlett, 2004, 13, 2355. Una solución de N-Boc-hidrazina (50 g, 378 mmol), MgSO₄ anhidro (10 g) y ácido acético (25 gotas) en acetona (375 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado resultante se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el Compuesto (Ih) (65,1 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.
- 30

Etapas (ii) a (iii)

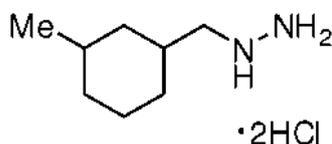
- 35 Una solución del Compuesto (Ih) (10 g, 58 mmol), 2-(tetrahidropiranil)metilbromuro (10 ml, 81 mmol), hidróxido potásico (4,89 g, 87 mmol) y tetrabutilamonio sulfato (1,97 g, 5,8 mmol) en tolueno (200 ml) se calentó a reflujo durante 9 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (200 ml), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano / acetato de etilo) para dar el Compuesto (IIh) (9,30 g). El Compuesto (IIh) se disolvió en un disolvente mezcla de metanol (65 ml) y cloroformo (30 ml), se añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (65 ml) a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió acetato de etilo (100 ml) al residuo concentrado y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (5 ml) dos veces, y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIIh) (6,79 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ : 1,12-1,28 (1H, m), 1,37-1,59 (4H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 3,30-3,42 (1H, m), 3,49-3,60 (1H, m), 3,84-3,94 (1H, m), 7,69 (5H, s a).
- 45

- 50 Los siguientes compuestos de hidrazina se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 63 excepto que se usaron un cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, yoduro de alquilo, metanosulfonato y similares

correspondientes.

Ejemplo de referencia 64

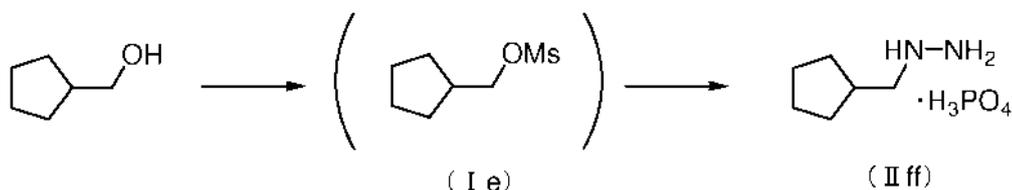
5 Diclorhidrato de [(3-metilciclohexil)metil]hidrazina



10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,05-2,05 (10H, m), 3,13 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,86 (3H, s a).

Ejemplo de referencia 65

Fosfato de (ciclopentilmetil)hidrazina

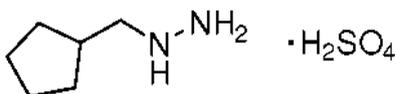


15 A una solución de ciclopentil metanol (22,3 g, 0,22 mol) y trietilamina (33,8 g, 0,33 mol) en tetrahidrofurano se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (29,3 g, 0,26 mol) con el mantenimiento de la temperatura por debajo de 15 °C durante 50 minutos, y la mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 1 hora. A la mezcla se le añadió gota a gota agua (134 g) con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 15 °C durante 10 minutos. Al resultante se le añadió más tolueno (232 g) y la mezcla se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua (134 g), y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (Ie) (40,0 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron el Compuesto resultante (Ie) e hidrazina monohidrato (66,9 g, 1,34 mol) en etanol (178 g), y la mezcla de reacción se agitó de 60 °C a 65 °C (temperatura interna) durante 7 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre cloroformo (674 g) y agua (71,5 g). La capa de cloroformo se lavó con agua (71,5 ml, x2) para dar una solución de una base libre del Compuesto (IIff) en cloroformo (808 g). A la solución (202 g, equivalente a 55 mmol) se le añadieron a temperatura ambiente ácido fosfórico al 85 % (6,42 g, 60 mmol) y después 2-propanol (30 g) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (36,7 g), y el disolvente se evaporó a presión reducida (x4). Al residuo concentrado (24 g) se le añadió 2-propanol para ajustar el peso total a 45 g y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 5 °C durante 1,5 horas, y después se agitó a 5 °C durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de 2-propanol (1,98 g) y n-hexano (3,47 g), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto (IIff) (9,33 g, 80 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,14-1,19 (2H, m), 1,40-1,55 (4H, m), 1,70-1,75 (2H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,74 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,15 (6H, a).

Ejemplo de referencia 66

40 Sulfato de (ciclopentilmetil)hidrazina

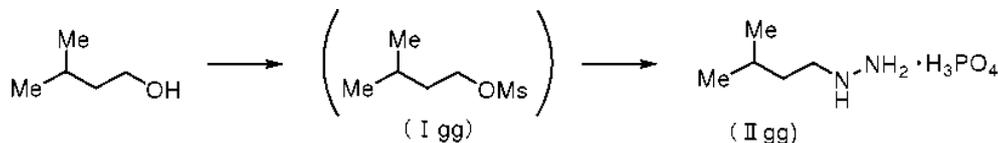


45 A la solución de la base libre del Compuesto (IIff) en el Ejemplo de referencia 65 en cloroformo (202 g, equivalente a 55 mmol) se le añadieron a temperatura ambiente H₂SO₄ conc. (98 %, 5,57 g, 60 mmol) y después 2-propanol (30 g). El disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (36,7 g), y el disolvente se evaporó a presión reducida (x4). Al residuo concentrado (24,9 g) se le añadió 2-propanol para ajustar el peso total a 45 g, y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 5 °C durante 1,5 horas y después se agitó a 5 °C durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de 2-propanol (1,98 g) y n-hexano (3,47 g), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (8,77 g, 75 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,14-1,21 (2H, m), 1,46-1,58 (4H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,82 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,95 (5H, a).

Ejemplo de referencia 67

Fosfato de (3-metilbutil)hidrazina



5

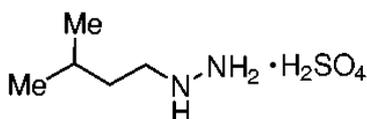
A una solución de isoamil alcohol (100 g, 1,13 mol) y trietilamina (173 ml, 1,25 mol) en tetrahidrofurano (1,13 l) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (136 g, 1,19 mol) con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 17 °C durante 1 hora, y la mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 1 hora. Al resultante se le añadió gota a gota agua (1,0 l) con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 13 °C, y la mezcla se extrajo con tolueno (1,7 l). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (Igg) (198 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron el Compuesto resultante (Igg) e hidrazina monohidrato (339 g, 6,77 mol) en etanol (1,13 l), y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C (temperatura interna) durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre cloroformo (2,26 l) y agua (339 ml). La capa de cloroformo se lavó con agua (339 ml, x2). A la solución de cloroformo se le añadió ácido fosfórico (85 %, 130 g, 1,13 mol) a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. AL sólido de color blanco obtenido se le añadió 2-propanol (300 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida (x 3). Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (1,13 l). La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 45 °C (temperatura interna) y después se agitó lentamente durante una noche con enfriamiento a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol frío (100 ml, x2), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIgg) (181 g, 80 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,39 (dd, J = 15,2, 7,2 Hz, 2H), 1,59 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,68-2,84 (m, 2H), 7,13 (s a, 6H).

25

Ejemplo de referencia 68

Sulfato de (3-metilbutil)hidrazina



30

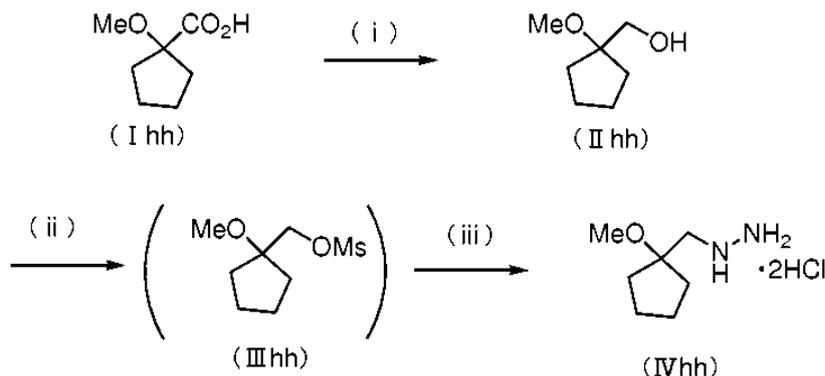
Al compuesto del Ejemplo de referencia 57 (3,50 g, 20 mmol) se le añadió K₂CO₃ ac. al 10 %, y la mezcla se extrajo con cloroformo (30 ml x2 + 10 ml). La capa de cloroformo se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar una forma libre de hidrazina (470 mg) en forma de un aceite de color amarillo. Después, se disolvieron 235 mg del producto (equivalente a 4,60 mmol) en 2-propanol (5 g). A la solución se le añadieron a temperatura ambiente H₂SO₄ conc. (230 mg, 2,3 mmol) y después n-hexano (5 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (81 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,36-1,42 (2H, m), 1,55-1,63 (1H, m), 2,88 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,85 (5H, a).

40

Ejemplo de referencia 69

Diclorhidrato de [(1-metoxiciclopentil)metil]hidrazina



45

Etapa (i)

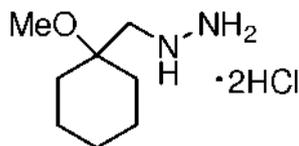
5 A una solución del Compuesto (Ihh) preparado de acuerdo con el método divulgado en Organometallics, 6(10), 1987, 2079 (637 mg, 3,8 mmol) en tetrahidrofurano (8,7 ml) se le añadió un complejo borano tetrahidrofurano (1,1 mol/l, 8,7 ml, 9,6 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y se añadió metanol (5 ml) a la misma. Después de que cesara el desprendimiento de gas, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo concentrado se disolvió en una solución mezcla de cloroformo y metanol (9:1), la mezcla se filtró a través de gel de sílice, y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 99:1 → 90:10) para dar el Compuesto (IIhh) (420 mg, 84 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapas (ii) a (iii)

15 El Compuesto (IVhh) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 43.
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,51-1,80 (6H, m), 1,93 (2H, m), 3,16 (2H, m), 3,23 (3H, s). 5H no detectado (NH, NH₂, 2HCl)

Ejemplo de referencia 70

20 Diclorhidrato de [(1-metoxiciclohexil)metil]hidrazina

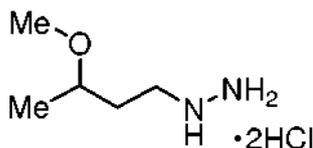


25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 69.
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,36-1,61 (8H, m), 1,79 (2H, m), 3,07 (2H, s), 3,22 (3H, s). 5H no detectado (NH, NH₂, 2HCl)

30 Los compuestos en Ejemplos de referencia 71 y 72 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 43 excepto que se usó un cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, yoduro de alquilo o metanosulfonato de alquilo correspondiente.

Ejemplo de referencia 71

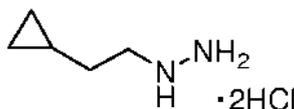
35 Diclorhidrato de (3-metoxibutil)hidrazina



40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,52-1,94 (m, 2H), 2,80-3,05 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,28-3,45 (m, 1H), 6,59 (s a, 5H).

Ejemplo de referencia 72

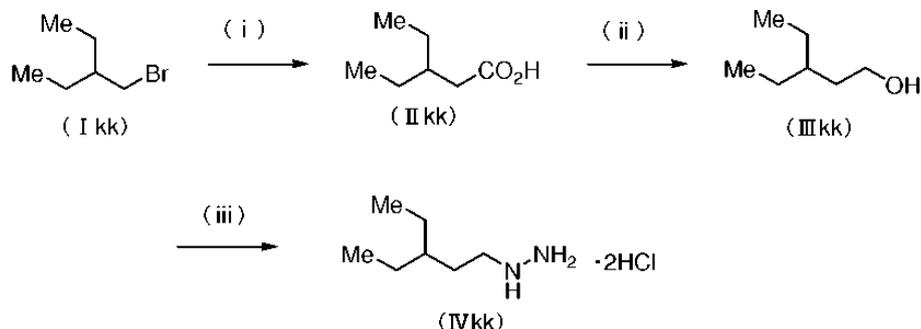
45 Diclorhidrato de (2-ciclopropiletil)hidrazina



50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,05 (2H, m), 0,41 (2H, m), 0,71 (1H, m), 1,43 (2H, c, J = 7,3 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,6 Hz). 5H no detectado (NH, NH₂, 2HCl)

Ejemplo de referencia 73: 3-Et-amilhidrazina

Diclorhidrato de (3-etilpentil)hidrazina



5

Etapa (i)

10 A una suspensión de magnesio (729 mg, 33 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió el Compuesto (Ikk) (1,5 g). Al resultante se le añadió adicionalmente, gota a gota una solución del Compuesto (Ikk) (3,45 g) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml), y la mezcla se agitó durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió hielo seco (5 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. Al resultante se le añadió HCl 1 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (IIkk) (3,80 g) en forma de un aceite incoloro.

Etapas (ii) a (iii)

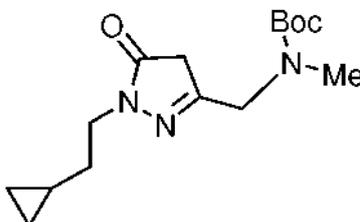
20 El producto en bruto del Compuesto (IIkk) (2,6 g, equivalente a 20 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml), se añadió un complejo borano tetrahidrofurano (en tetrahidrofurano 0,9 N, equivalente a 60 mmol) a la solución con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 1 hora. A la mezcla se le añadió HCl 1 N, el tetrahidrofurano se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó posteriormente con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (IIIkk) (2,96 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron el Compuesto resultante (IIIkk) y trietilamina (3,5 ml, 25 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,7 ml, 22 mmol) a la solución con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Al resultante se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se disolvieron el residuo concentrado (4,35 g) e hidrazina monohidrato (6,0 g, 120 mmol) en etanol (20 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. A la fase orgánica se le añadió una solución 4 N de HCl/1,4-dioxano, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadieron 2-propanol (10 ml) y n-hexano (100 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar el Compuesto (IVkk) (612 mg, 10 %) en forma de un polvo de color blanco.

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,80 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,18-1,35 (5H, m), 1,45-1,55 (2H, m), 2,86 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (5H, a).

40 Los compuestos en Ejemplos de referencia 74 a 78 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1 excepto que se usaron los compuestos en los Ejemplos de referencia 69 a 73.

Ejemplo de referencia 74

45 {[1-(2-ciclopropyletil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}metilcarbamato de *terc*-butilo

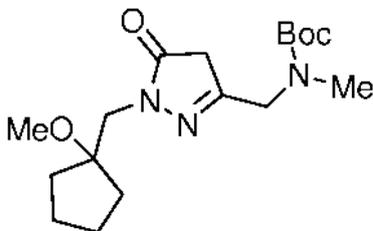


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,04 (2H, m), 0,44 (2H, m), 0,67 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,57 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,74 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,11 (2H, s).

Ejemplo de referencia 75

5

{1-[(1-metoxiciclopentil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}metil}metilcarbamato de *terc*-butilo

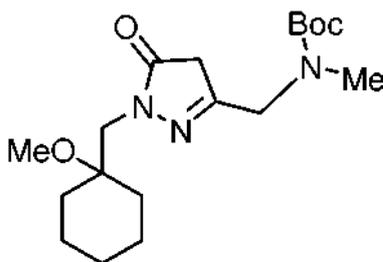


10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 1,55-1,86 (8H, m), 2,87 (3H, s), 3,22 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,79 (2H, s), 4,11 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 76

15

{1-[(1-metoxiciclohexil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}metil}metilcarbamato de *terc*-butilo

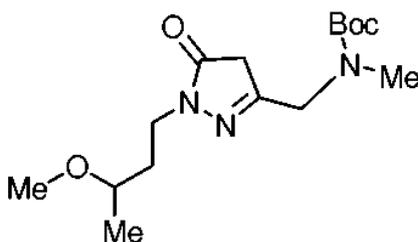


20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,13-1,80 (10H, m), 1,46 (9H, s), 2,86 (3H, s), 3,21 (2H, s), 3,28 (3H, s), 3,64 (2H, s), 4,10 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 77

25

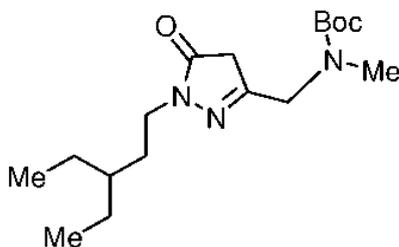
{[1-(3-metoxibutil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}metilcarbamato de *terc*-butilo



30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,17 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,71-1,92 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,28-3,40 (m, 4H), 3,75 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,12 (s a, 2H).

Ejemplo de referencia 78

{[1-(3-etilpentil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}metilcarbamato de *terc*-butilo



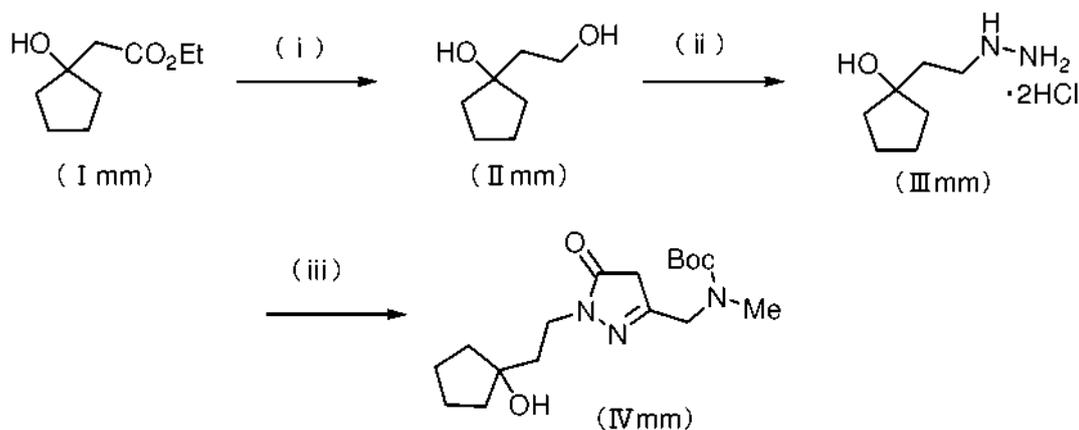
35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,83 (6H, t, $J = 8,0$ Hz), 1,14-1,33 (5H, m), 1,44 (9H, s), 1,56-1,62 (2H, m), 2,83 (3H, s), 3,19 (2H, s), 3,62 (2H, t, $J = 8,0$ Hz, 8,0 Hz), 4,07-4,10 (2H, m).

Ejemplo de referencia 79

5

{{1-[2-(1-hidroxiciclopentil)etil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il}metil)metilcarbamato de *terc*-butilo



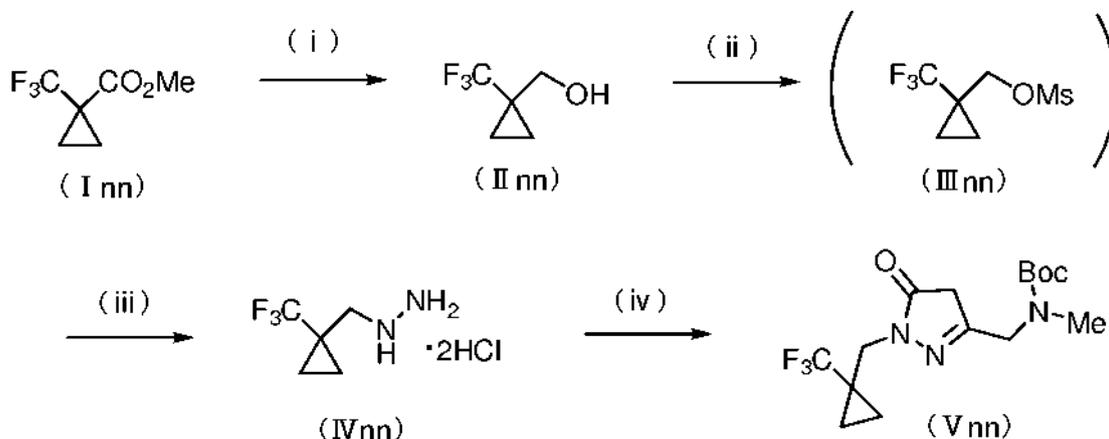
10 Etapa (i)

A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,83 g, 48 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (ml) se le añadió gota a gota una solución del Compuesto (I mm) preparado de acuerdo con el método divulgado en Journal of Organic Chemistry, 69(3), 2004, 997 (4,16 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (ml) con calentamiento a reflujo, y después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. A la mezcla se le añadió Na_2SO_4 ac. sat. (7,3 ml) con refrigeración en un baño de hielo, y la mezcla se agitó durante 2 horas lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió más Na_2SO_4 anhidro, el sólido se retiró por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:4 \rightarrow acetato de etilo \rightarrow cloroformo : metanol = 10:1) para dar el Compuesto (II mm) (1,04 g, 66 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapas (ii) a (iii)

A una solución del Compuesto (II mm) (0,97 g, 7,5 mmol) y trietilamina (1,56 g, 11 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (692 μl , 8,9 mmol) durante 5 minutos con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura del hielo durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo concentrado (1,59 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo concentrado (1,59 g) e hidrazina monohidrato (2,2 ml, 45 mmol) se disolvieron en etanol (7,5 ml), y la mezcla se agitó a 50 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, agua (1 ml) se añadió a la misma, la mezcla se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. A la fase orgánica se le añadió HCl 4 N-1,4-dioxano (7,5 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (III mm) (2,05 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron el Compuesto resultante (III mm) y trietilamina (1,3 ml, 9,0 mmol) en etanol (7 ml), y la mezcla se agitó a 50 $^\circ\text{C}$ durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió el Compuesto (IIa) (1,35 g, 5,2 mmol) en el Ejemplo de referencia 1, y la mezcla de reacción se agitó a 70 $^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió KHSO_4 ac. al 5 % (50 ml) a la misma, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el Compuesto del título (IV mm) (217 mg, 37 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,43-1,88 (8H, m), 1,47 (9H, s), 1,95 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 2,87 (3H, s), 3,23 (2H, s), 3,87 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 4,12 (2H, s a). 1H no detectado (OH)

Ejemplo de referencia 80metil[[5-oxo-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo

5

Etapas (i) a (iii)

10 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (903 mg, 23,8 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió gota a gota el Compuesto (I nn) (2,00 g, 11,9 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (0,9 ml) y NaOH ac al 15 % (0,9 ml), y después añadió más agua (4,5 ml) a la misma. La mezcla se agitó lentamente con calentamiento a temperatura ambiente y el precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (II nn) (1,31 g, equivalente a 9,4 mmol), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

20 Se disolvieron el Compuesto resultante (II nn) y trietilamina (2,0 ml, 14 mmol) en tetrahidrofurano (19 ml), se añadió cloruro de metanosulfonilo (871 μ l, 11 mmol) a la solución a temperatura del hielo y la mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 1,5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (III nn) (1,77 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

25 Se disolvieron el Compuesto resultante (III nn) e hidrazina monohidrato (2,2 ml, 45 mmol) en etanol (7 ml), y la mezcla de reacción se agitó a °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre cloroformo (40 ml) y agua (2 ml). La capa de cloroformo se lavó con agua (2 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Al resultante se le añadió HCl al 10 %-metanol (20 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se añadió éter dietílico (3 ml), y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el Compuesto (IV nn) (1,00 g, 44 %).

25

Etapa (iv)

30

Compuesto (V nn) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 1.

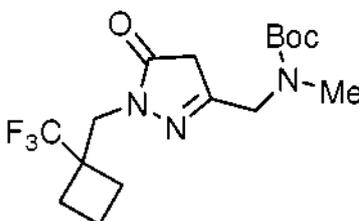
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,87-0,95 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 2,86 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 4,11 (s a, 2H).

35

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 81 y 82 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 80.

Ejemplo de referencia 81

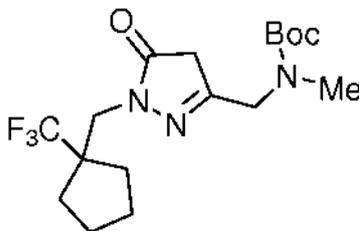
40

metil[[5-oxo-1-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]carbamato de *tert*-butilo

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9H), 1,81-2,04 (m, 2H), 2,14-2,39 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 4,12 (s a, 2H).

Ejemplo de referencia 82

5 metil[[5-oxo-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil]carbamato de *terc*-butilo

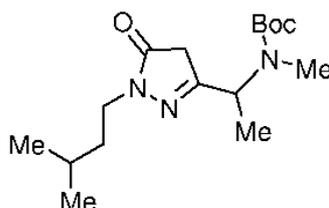


10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9H), 1,54-1,76 (m, 4H), 1,79-1,99 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,12 (s a, 2H).

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 83 y 84 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 31.

15 Ejemplo de referencia 83

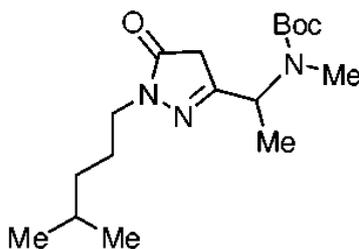
metil{1-[1-(3-metilbutil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-etil}carbamato de *terc*-butilo



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (6H, d, J = 8,0 Hz), 1,37 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,44 (9H, s), 1,51-1,60 (3H, m), 2,65 (3H, s), 3,13 (2H, s a), 3,60-3,66 (2H, m), 4,78 y 5,06 (1H, s a).

25 Ejemplo de referencia 84

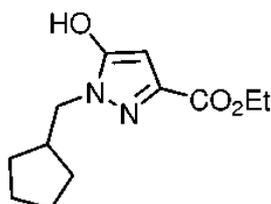
metil{1-[1-(4-metilpentil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]etil}carbamato de *terc*-butilo



30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,85 (6H, t, J = 6,6 Hz), 1,12-1,18 (2H, m), 1,37 (3H, d, J = 8,0 Hz), 1,44 (9H, s), 1,50-1,57 (1H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 2,65 (3H, s), 3,14 (2H, s a), 3,56-3,61 (2H, m), 4,78 y 5,07 (1H, a).

Ejemplo de referencia 85

35 1-(ciclopentilmetil)-5-hidroxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

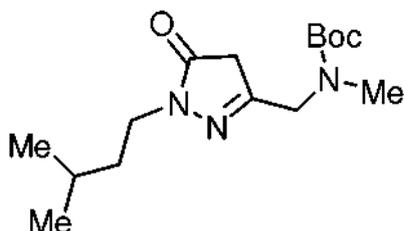


A una solución del Compuesto (Ilf) (77,6 g, 370 mmol) en Ejemplo de referencia 65 en etanol (504 g) se le añadió gota a gota trietilamina (92,5 g, 910 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió Compuesto (Ib) divulgado en el Ejemplo 1 a continuación (92,2 g, 440 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 5,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (481 g) y HCl conc.(36 %, 100 g) con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 30 °C, y el etanol se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió *t*-butil metil éter (660 g), y la fase orgánica se lavó con agua (489 g) y después se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado (123 g) se le añadió acetonitrilo (310 g), y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de disolverse el sólido, la mezcla se enfrió a 60 °C. El precipitado resultante se agitó a 60 °C durante 1 hora, se enfrió a 5 °C (temperatura interna) durante 2 horas, y después se agitó a 5 °C durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con acetonitrilo frío (23 g x3) para dar el compuesto del título (52,2 g, 60 %) en forma de un polvo de color pardo claro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ: 1,16-1,37 (m, 5H), 1,39-1,68 (m, 6H), 2,22-2,43 (m, 1H), 3,82 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 11,34 (s a, 1H).

15 Ejemplo de referencia 86

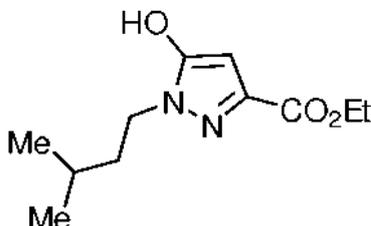
metil[1-(3-metilbutil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metil}carbamato de *terc*-butilo



Una solución del compuesto del título en Ejemplo de referencia 67 (6,00 g, 30 mmol) y trietilamina (10,5 ml, 75 mmol) en etanol (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a la mezcla se le añadió el Compuesto (IIa) en el Ejemplo de referencia 1 (8,19 g, 30 mmol) a 60 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió KHSO₄ al 5 % (140 ml) a la misma para ajustar el pH a aproximadamente pH 4, y el etanol se evaporó a presión reducida para dar un residuo concentrado (160 g). Al residuo se le añadió acetato de etilo (120 ml), la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (20 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se calentó a 70 °C. Después de que la solución fuese homogénea, se añadió gota a gota *n*-hexano (60 ml) a la solución a 70 °C. La solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se añadieron a la solución cristales de siembra (5 mg) del compuesto del título. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después a la temperatura del hielo durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de acetato de etilo enfriado / *n*-hexano (1:2, 12 ml), y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (6,33 g, 71 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 Ejemplo de referencia 87

5-hidroxi-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



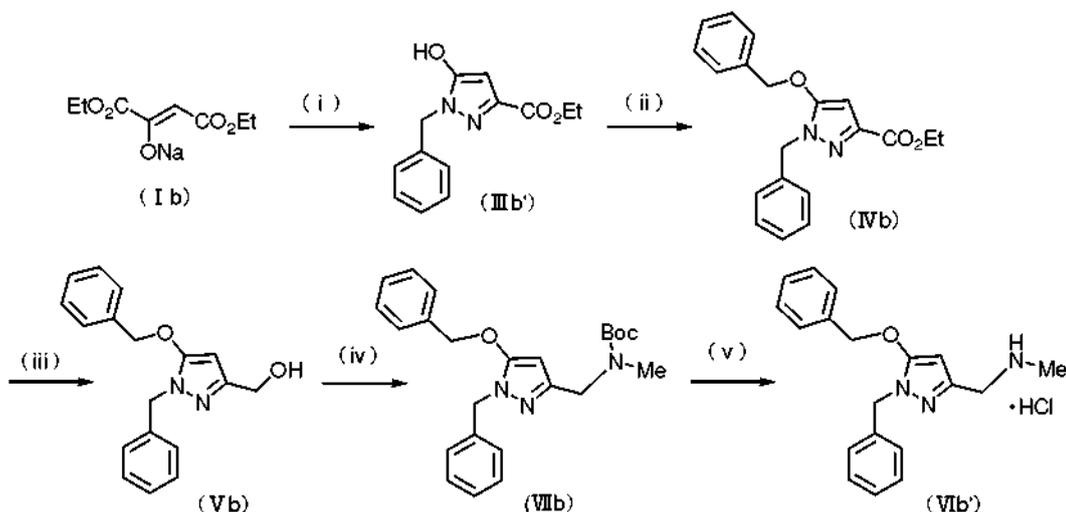
Una solución del compuesto del título en el Ejemplo de referencia 67 (50 g, 250 mmol) y trietilamina (87 ml, 620 mmol) en etanol (500 ml) se agitó a temperatura ambiente, y después la solución fue homogénea. A la solución se le añadió el Compuesto (Ib) divulgado en el Ejemplo 1 a continuación (63 g, 300 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la temperatura del hielo, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución mezcla de HCl 1 N (600 ml) y agua (500 ml) con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora con el mantenimiento de la temperatura interna a 5 °C, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con agua fría (100 ml). El sólido resultante se secó a presión reducida a 50 °C para dar un cristal en bruto del compuesto del título (44,8 g), y se añadió acetonitrilo (200 ml) a la misma. La mezcla se agitó durante 1 hora a 75 °C, se agitó durante 3 horas con refrigeración a temperatura ambiente, y después se enfrió con hielo durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió en un filtro y se lavó con acetonitrilo frío (20 ml) para dar el compuesto del título (38,3 g, 68 %) en forma de un polvo de color pardo claro.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37-1,53 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 14,3, 7,2 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,19 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 5,74 (s, 1H), 11,37 (s a, 1H).

Ejemplo 1

5

Clorhidrato de 1-[1-bencil-5-(benciloxi)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina



10 Etapas (i) a (iii)

A una solución del Compuesto (IIIb') (710 mg, 2,9 mmol) preparado de la misma manera que en la Etapa (i) del Ejemplo de referencia 31 excepto que se usaron bencilhidrazina y el Compuesto (Ib) y K_2CO_3 (418 mg, 3,0 mmol) en DMF (8,6 ml) se le añadió bromuro de bencilo (360 μl , 3,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La sal se retiró por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (IVb), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El Compuesto resultante (IVb) se disolvió en tetrahidrofurano (14 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio (131 mg, 3,5 mmol) a la solución en pequeñas porciones a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadieron agua (150 μl), NaOH ac. 2 mol/l (150 μl) y agua (450 μl), la mezcla se agitó a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 50:50 \rightarrow acetato de etilo) para dar el Compuesto (Vb) (608 mg, 72 %).

25 Etapa (iv)

A una solución del Compuesto (Vb) (607 mg, 2,1 mmol) y trietilamina (282 μl , 2,0 mmol) en diclorometano (6,2 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (239 μl , 3,1 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 30 minutos. Al resultante se le añadió metilamina al 40 %-metanol (6,2 ml) en pequeñas porciones, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. Al resultante se le añadió NaHCO_3 ac. sat., la mezcla se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto en bruto y trietilamina (282 μl , 2,0 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (900 mg, 4,1 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Al resultante se le añadió NaHCO_3 ac. sat., la mezcla se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo concentrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 95:5 \rightarrow 60:40) para dar el Compuesto (VIIb) (643 mg, 76 %).

40 Etapa (v)

A una solución del Compuesto (VIIb) (120 mg, 0,29 mmol) en cloroformo (0,3 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4- dioxano (0,9 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo concentrado se purificó añadiendo éter dietílico y retirando el sobredrenante por decantación, y el sólido resultante se evaporó a presión reducida para dar el Compuesto del título (VIb') (102 mg, cuantitativo) en forma de un polvo de color blanco.

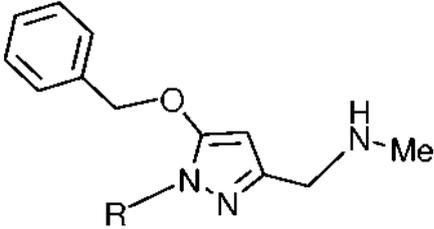
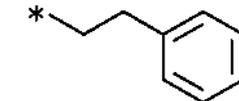
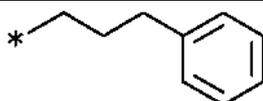
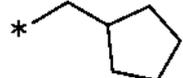
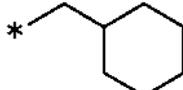
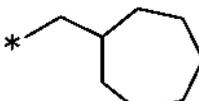
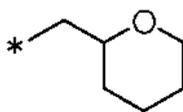
RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 2,67 (3H, s), 4,05 (2H, s a), 5,17 (2H, s a), 5,18 (2H, s a), 5,85 (1H, s), 7,17 (2H, dd, J = 7,3, 2,2 Hz), 7,25-7,31 (3H, m), 7,33 (5H, s a). EM obs $[\text{M}+1]$: 308,4

Ejemplos 2 a 7:

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 7 como se muestran en la Tabla 1 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5

[Tabla 1]

		
Ej.	R	Sal
2		Base libre
3		Base libre
4		Base libre
5		Base libre
6		Base libre
7		Base libre

(* muestra la posición del enlace)

Ejemplo 2

10 1-[5-(Benciloxi)-1-(2-feniletíl)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,47 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,67 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,88 (2H, s), 5,49 (1H, s), 7,08 (2H, dt, J = 7,1,2,3 Hz), 7,17-7,28 (4H, m), 7,32-7,41 (4H, m).

EM obs [M+1]: 322,4

15

Ejemplo 3

1-[5-(Benciloxi)-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,04-2,14 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,56-2,62 (2H, m), 3,65 (2H, s), 3,96 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,05 (2H, s), 5,55 (1H, s), 7,12-7,44 (10H, m).

Ejemplo 4

25 1-[5-(Benciloxi)-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,20-1,29 (2H, m), 1,47-1,69 (6H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 2,45 (3H, s a), 3,64 (2H, s), 3,84 (2H, d, J = 7,6 Hz), 5,05 (2H, s), 5,53 (1H, s), 7,34-7,42 (5H, m).

EM obs [M+1]: 300,3

Ejemplo 5

1-[5-(Benciloxi)-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (2H, dd, J = 23,6, 11,5 Hz), 1,13-1,20 (3H, m), 1,53-1,72 (5H, m), 1,79-1,91 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,75 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,05 (2H, s), 5,52 (1H, s), 7,35-7,40 (5H, m).
EM obs [M+1]: 314,3

Ejemplo 6

10

1-[5-(Benciloxi)-1-(cicloheptilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,12-1,21 (2H, m), 1,41-1,57 (10H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,73 (2H, d, J = 7,5 Hz), 5,05 (2H, s), 5,52 (1H, s), 7,35-7,41 (5H, m).

15 EM obs [M+1]: 328,6

Ejemplo 7

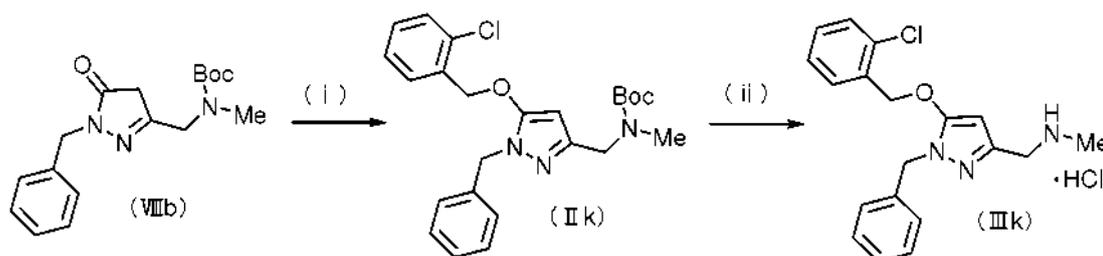
20

1-[5-(Benciloxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,21-1,34 (1H, m), 1,37-1,61 (4H, m), 1,81 (1H, d a, J = 10,1 Hz), 2,45 (3H, s a), 3,39 (1H, td, J = 11,4, 2,6 Hz), 3,64 (2H, s), 3,66-3,78 (1H, m), 3,85 (1H, dd, J = 13,9, 5,9 Hz), 3,93-4,00 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 13,8, 6,9 Hz), 5,07 (2H, s), 5,52 (1H, s), 7,33-7,41 (5H, m).

Ejemplo 8

Clorhidrato de 1-[1-bencil-5-[(2-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina



30

Etapa (i)

A una solución del Compuesto (VIIIb) preparada en el Ejemplo de referencia 36 (20 mg, 0,063 mmol) y carbonato de cesio (31 mg, 0,95 mmol) en DMF (0,2 ml) se le añadió cloruro de 2-clorobencilo (12 µl, 0,095 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. La sal se retiró por filtración, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por PTLC (tolueno : acetato de etilo = 30:70) para dar el Compuesto del título (IIk) (24 mg, 85 %).

Etapa (ii)

40

A una solución del Compuesto (IIk) (24 mg, 0,054 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l /1,4-dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo concentrado se purificó añadiendo éter dietílico y retirando el sobredenante por decantación, y el sólido resultante se evaporó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIIk) (20 mg, 97 %) en forma de un polvo de color blanco.

45

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,54 (3H, s a), 4,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,00 (1H, s), 7,15 (2H, td, 3,9, 2,0 Hz), 7,24-7,45 (5H, m), 7,53 (2H, dt, J = 7,5, 1,7 Hz), 8,91 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 342,3

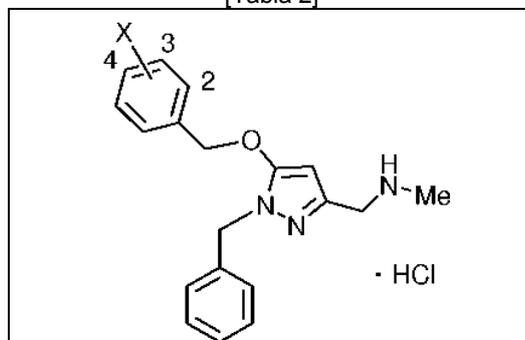
50

Ejemplos 9 a 13:

Los compuestos de los Ejemplos 9 a 13 como se muestran en la Tabla 2 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 8 excepto que se usó un bromuro de bencilo o un cloruro de bencilo correspondiente.

5

[Tabla 2]



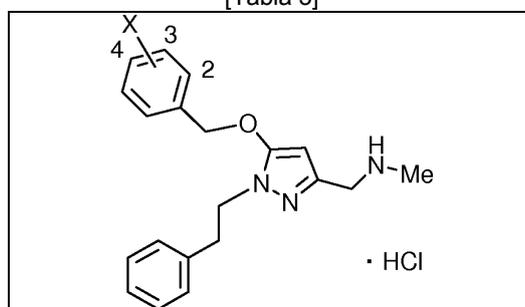
Ej.	X	EM obs [M+1]
9	3-Cl	342,3
10	4-Cl	342,3
11	2-Me	322,4
12	3-Me	322,4
13	4-Me	322,4

Ejemplos 14 a 19:

Los compuestos de los Ejemplos 14 a 19 como se muestran en la Tabla 3 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 8 excepto que se usaron el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 37 y un bromuro de bencilo o cloruro de bencilo correspondiente.

10

[Tabla 3]



Ej.	X	EM obs [M+1]
14	2-Cl	356,3
15	3-Cl	356,3
16	4-Cl	356,3
17	2-Me	336,4
18	3-Me	336,4
19	4-Me	336,4

15

Ejemplos 20 a 40:

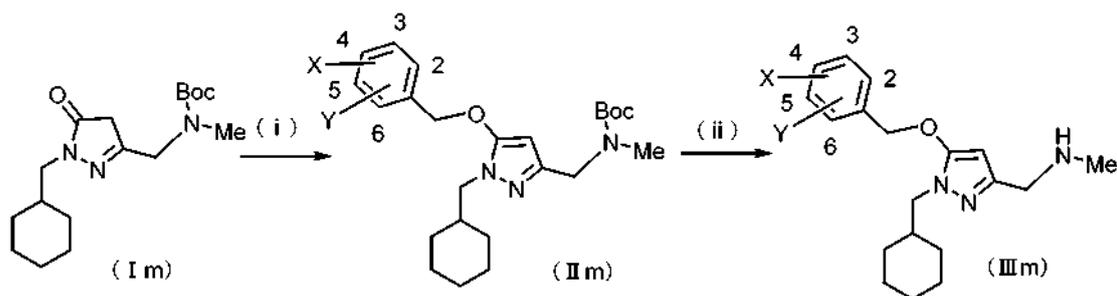
De acuerdo con los procesos generales a continuación, se prepararon los compuestos de los Ejemplos 20 a 40 se muestran en la Tabla 4.

20

Proceso general del Compuesto (III_m)

Se usaron el Compuesto (I_m) preparado en el Ejemplo de referencia 4 y un bromuro de bencilo o cloruro de bencilo correspondiente, para preparar el Compuesto (III_m). La Etapa (i) se realizó por cualquiera de los siguientes Métodos A, B o C.

25



Etapa (i) : Reacción de alquilación

5 Método A:

A una solución del Compuesto (I m) preparado en el Ejemplo de referencia 4 (20 mg, 0,063 mmol) y carbonato de cesio (1,5 equivalentes, 31 mg, 0,095 mmol) en dimetilformamida (0,2 ml) se le añadió un cloruro de cloruro de bencilo (1,5 equivalentes, 0,095 mmol) correspondiente a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. La sal se retiró por filtración, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (II m). Si fuese necesario, el producto en bruto del Compuesto (II m) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 50:50) o PTLC (tolueno : acetato de etilo = 70:30).

15 Método B:

A una solución del Compuesto (I m) (100 mg, 0,31 mmol) y óxido de plata (79 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió una solución de un bromuro de bencilo correspondiente (1,5 equivalentes, 0,46 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución se le añadió acetato de etilo, la sal se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto del Compuesto (II m). Si fuese necesario, el producto en bruto del Compuesto (II m) se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 50:50) o PTLC (tolueno : acetato de etilo = 70:30).

25 Método C:

A una solución del Compuesto (I m) (100 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (1,5 equivalentes, 151 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió una solución de un bromuro de bencilo correspondiente (1,5 equivalentes, 0,46 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución se le añadió acetato de etilo, la sal se retiró por filtración, y el filtrado se concentró para dar un producto en bruto del Compuesto (II m). Si fuese necesario, el producto en bruto del Compuesto (II m) se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 50:50) o PTLC (tolueno : acetato de etilo = 70:30).

35 Etapa (ii): La desprotección del grupo N-Boc

El Compuesto (II m) se disolvió en cloroformo (1 ml), se añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (2 ml) a la solución a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó añadiendo éter dietílico y retirando el sobrenadante por decantación, y el sólido resultante se secó a presión reducida para dar un clorhidrato del Compuesto (III m). Si fuese necesario, el residuo concentrado se purifica por cromatografía líquida de fase inversa (ácido trifluoroacético al 0,05 % → acetonitrilo / ácido trifluoroacético al 0,05 %/ agua) para dar una fracción del Compuesto (III m), y el compuesto en la fracción se convirtió en una base libre del Compuesto (III m) por un método típico.

La cromatografía de fase inversa puede realizarse e, por ejemplo, las siguientes condiciones:

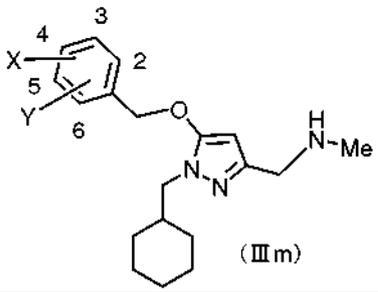
45 Aparato: Paralex Flex (marca comercial) (Biotage, Inc)
 Columna: YMC Combiprep ODS-A 50 x 30 mm I.D.
 Movimiento del lecho:

50 Solución A; ácido trifluoroacético al 0,07 % – acetonitrilo
 Solución B; ácido trifluoroacético al 0,1 % - H₂O

Programa de gradiente: La relación de mezcla de la Solución A y la Solución B fue inicialmente A:B = 1:99, y la proporción de la Solución A aumentó un 8,55 % por 1 minuto para que la relación pudiera ser A:B = 95:5 después de 11 minutos.

Caudal del movimiento del lecho: 40 ml/min

[Tabla 4]



Ej.	X	Y	Método de bencilación	Sal	EM obs [M+1]
20	2-F	H	C	Base libre	332,5
21	3-F	H	C	Base libre	332,5
22	4-F	H	C	Base libre	332,5
23	2-Cl	H	A	Clorhidrato	348,5
24	3-Cl	H	A	Clorhidrato	348,5
25	4-Cl	H	A	Clorhidrato	348,5
26	2-Me	H	A	Clorhidrato	328,3
27	3-Me	H	A	Clorhidrato	328,6
28	4-Me	H	A	Clorhidrato	328,6
29	2-F	4-F	C	Base libre	350,2
30	2-Cl	4-F	C	Base libre	366,2
31	2-Me	4-F	C	Base libre	346,2
32	2-CN	4-F	C	Clorhidrato	357,4
33	2-F	5-F	B	Clorhidrato	350,7
34	2-F	5-Cl	B	Clorhidrato	366,1
35	2-F	5-Me	B	Clorhidrato	346,2
36	2-F	5-MeO	B	Clorhidrato	362,5
37	2-Cl	5-F	B	Clorhidrato	366,1
38	2-Cl	5-Cl	B	Clorhidrato	382,4
39	2-Cl	5-Me	C	Base libre	362,5
40	2-Cl	5-MeO	C	Base libre	378,5

Ejemplo 20

5

1-{1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,43 (ddd, 1H, J = 7,5, 7,5, 1,7 Hz), 7,39-7,30 (m, 1H), 7,17 (ddd, 1H, J = 7,5, 7,5, 1,1 Hz), 7,10 (ddd, 1H, J = 9,7, 8,4, 1,1 Hz), 5,60 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,74 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,67 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,06 (s a, 1H), 1,92-1,75 (m, 1H), 1,75-1,51 (m, 5H), 1,29-1,04 (m, 3H), 1,02-0,84 (m, 2H).

10

Ejemplo 21

15

1-{1-(Ciclohexilmetil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,36 (ddd, 1H, J = 7,9, 7,9, 5,8 Hz), 7,18-7,00 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,76 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 3,68 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,94-1,76 (m, 1H), 1,75-1,54 (m, 5H), 1,30-1,05 (m, 3H), 1,03-0,86 (m, 2H).

Ejemplo 22

20

1-{1-(Ciclohexilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,36 (dd, 2H, J = 8,8, 5,3 Hz), 7,09 (dd, 2H, J = 8,8, 8,8 Hz), 5,56 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,73 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 3,67 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,27 (s a, 1H), 1,92-1,75 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 5H), 1,28-1,04 (m, 3H), 1,01-0,84 (m, 2H).

25

Ejemplo 23

30

Clorhidrato de 1-{5-[(2-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (2H, dd a, J = 23,2, 12,0 Hz), 1,06-1,15 (3H, m), 1,47 (2H, d, J = 12,7 Hz), 1,60 (3H, t, J = 10,4 Hz), 1,71-1,74 (1H, m), 2,52 (3H, s a), 3,71 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,96 (2H, s a), 5,21 (2H, s), 5,93 (1H, s), 7,38-7,45 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 6,8, 2,4 Hz), 8,92 (2H, s).

5 Ejemplo 24

Clorhidrato de 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,92 (2H, c a, J = 11,5 Hz), 1,06-1,19 (3H, m), 1,49 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,56-1,68 (3H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 2,51 (3H, s a), 3,75 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,95 (2H, s a), 5,19 (2H, s), 5,89 (1H, s), 7,42-7,46 (3H, m), 7,52 (1H, s a), 9,04 (2H, s a).

Ejemplo 25

15 Clorhidrato de 1-{5-[(4-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (2H, dd a, J = 22,0, 12,2 Hz), 1,05-1,18 (3H, m), 1,47 (2H, d a, J = 11,5 Hz), 1,53-1,76 (4H, m), 2,51 (3H, s a), 3,72 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,95 (2H, s a), 5,15 (2H, s), 5,85 (1H, s), 7,47 (4H, d a, J = 1,0 Hz), 8,92 (2H, s a).

Ejemplo 26

Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (2H, c a, J = 10,9 Hz), 1,03-1,19 (3H, m), 1,49 (2H, d a, J = 13,2 Hz), 1,54-1,78 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,53 (3H, s a), 3,71 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,97 (2H, s), 5,15 (2H, s), 5,96 (1H, s), 7,19-7,33 (3H, m), 7,40 (1H, d a, J = 7,3 Hz), 9,01 (2H, s a).

Ejemplo 27

30 Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,92 (2H, c a, J = 11,2 Hz), 1,08-1,21 (3H, m), 1,49 (2H, d a, J = 13,2 Hz), 1,56-1,80 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,50 (3H, s a), 3,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,95 (2H, t a, J = 5,0 Hz), 5,12 (2H, s), 5,87 (1H, s), 7,16-7,32 (4H, m), 8,97 (2H, s a).

Ejemplo 28

Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (2H, dd a, J = 23,0, 11,6 Hz), 1,05-1,17 (3H, m), 1,48 (2H, d a, J = 12,7 Hz), 1,55-1,75 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,51 (3H, s a), 3,71 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,95 (2H, s a), 5,10 (2H, s), 5,89 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,01 (2H, s a).

45 Ejemplo 29

1-{1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,83-1,02 (2H, m), 1,05-1,29 (3H, m), 1,49-1,91 (6H, m), 2,46 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,72 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,06 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,80-6,96 (2H, m), 7,34-7,46 (1H, m).

Ejemplo 30

1-{5-[(2-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

55 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,87-1,01 (2H, m), 1,07-1,28 (3H, m), 1,53-1,94 (6H, m), 2,48 (3H, s), 3,69 (2H, s), 3,75 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,10 (2H, s), 5,60 (1H, s), 7,00-7,07 (1H, m), 7,16-7,1 (1H, m), 7,42-7,48 (1H, m).

Ejemplo 31

60 1-{1-(Ciclohexilmetil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,84-0,99 (2H, m), 1,05-1,27 (3H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 2,36 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,71 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,98 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,87-6,99 (2H, m), 7,28-7,34 (1H, m).

Ejemplo 32

Clorhidrato de 2-[(1-(ciclohexilmetil)-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-5-il)oxi]metil]-5-fluorobenzonitrilo

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,77-1,00 (2H, m), 1,01-1,22 (3H, m), 1,41-1,53 (2H, m), 1,53-1,68 (3H, m), 1,68-1,82 (1H, m), 2,54 (3H, t, J = 5,3 Hz), 3,73 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,30 (2H, s), 5,97 (1H, s), 7,68 (1H, ddd, J = 8,6, 8,6, 2,8 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,6, 2,8 Hz), 8,95 (2H, s a).

Ejemplo 33

10 Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,80-0,98 (2H, m), 1,03-1,21 (3H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,54-1,80 (4H, m), 2,52 (3H, t, J = 5,3 Hz), 3,72 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,20 (2H, s), 5,96 (1H, s), 7,26-7,48 (3H, m), 9,03 (2H, s a).

Ejemplo 34

20 Clorhidrato de 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,81-1,00 (2H, m), 1,04-1,22 (3H, m), 1,41-1,53 (2H, m), 1,54-1,80 (4H, m), 2,52-2,56 (3H, m), 3,72 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,94-4,03 (2H, m), 5,22 (2H, s), 5,93 (1H, s), 7,36 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,49-7,57 (1H, m), 7,62-7,68 (1H, m), 8,92 (2H, s a).

Ejemplo 35

Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,79-0,99 (2H, m), 1,02-1,21 (3H, m), 1,40-1,52 (2H, m), 1,52-1,79 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,53 (3H, s a), 3,70 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,96 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,15 (2H, s), 5,96 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J = 10,0, 8,5 Hz), 7,21-7,28 (1H, m), 7,35 (1H, dd, J = 7,2, 1,8 Hz), 9,06 (2H, s a).

Ejemplo 36

35 Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,83-0,97 (2H, m), 1,03-1,19 (3H, m), 1,43-1,52 (2H, m), 1,53-1,78 (4H, m), 2,53 (3H, s a), 3,71 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,75 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,17 (2H, s), 5,94 (1H, s), 6,98 (1H, ddd, J = 8,9, 8,9, 3,7 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 6,0, 3,3 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 9,3, 9,3 Hz), 8,99 (2H, s a).

Ejemplo 37

Clorhidrato de 1-{5-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,84-1,01 (2H, m), 1,04-1,22 (3H, m), 1,43-1,54 (2H, m), 1,55-1,83 (4H, m), 2,53 (3H, s a), 3,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,97 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,22 (2H, s), 5,95 (1H, s), 7,33 (1H, ddd, J = 8,5, 8,5, 3,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 9,1, 3,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,9, 5,0 Hz), 8,97 (2H, s a).

Ejemplo 38

50 Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-diclorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,83-1,00 (2H, m), 1,05-1,22 (3H, m), 1,43-1,54 (2H, m), 1,54-1,83 (4H, m), 2,53 (3H, s a), 3,74 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,98 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,22 (2H, s), 5,95 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,98 (2H, s a).

Ejemplo 39

1-{5-[(2-Cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 60 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,28 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,26 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,3, 1,7 Hz), 5,59 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,77 (d, 2H, J = 7,3 Hz), 3,68 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,99 (s a, 1H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 5H), 1,29-1,05 (m, 3H), 1,05-0,88 (m, 2H).

65

Ejemplo 40

1-{5-[(2-Cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

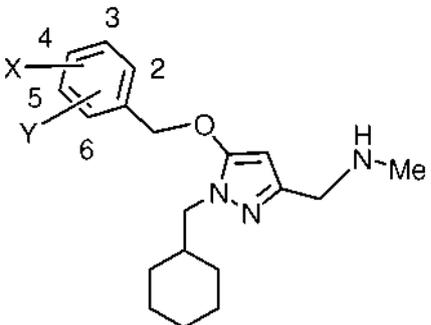
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,91-1,02 (2H, m), 1,08-1,27 (3H, m), 1,59-1,74 (5H, m), 1,82-1,95 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,78 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,80 (3H, s), 5,11 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,83 (1H, dd, J = 8,8, 3,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplos 41 a 91:

- 10 Los compuestos de los Ejemplos 41 a 91 como se muestran en la Tabla 5 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 40 usando el compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 4 y un bromuro de bencilo o cloruro de bencilo correspondiente.

15

[Tabla 5]



Ej.	X	Y	Método de bencilación	Sal	EM obs [M+1]
41	2-MeO	H	A	Clorhidrato	344,3
42	3-MeO	H	A	Clorhidrato	344,3
43	4-MeO	H	A	Clorhidrato	344,3
44	2-CF ₃	H	A	Clorhidrato	382,4
45	3-CF ₃	H	A	Clorhidrato	382,4
46	4-CF ₃	H	A	Clorhidrato	382,4
47	2-CN	H	C	Clorhidrato	339,2
48	3-CN	H	C	Base libre	339,2
49	4-CN	H	C	Base libre	339,2
50	2-F	3-F	B	Clorhidrato	350,4
51	2-F	3-Cl	B	Clorhidrato	366,1
52	2-F	3-Me	B	Clorhidrato	346,5
53	2-F	3-MeO	B	Clorhidrato	362,5
54	2-Cl	3-F	B	Clorhidrato	366,1
55	2-Cl	3-Cl	C	Base libre	382,4
56	2-Cl	3-Me	B	Clorhidrato	362,2
57	2-Cl	3-MeO	B	Clorhidrato	378,5
58	2-Me	3-F	B	Clorhidrato	346,2
59	2-Me	3-Cl	B	Clorhidrato	362,2
60	2-Me	3-Me	B	Clorhidrato	342,3
61	2-MeO	3-F	B	Clorhidrato	362,5
62	2-MeO	3-Cl	B	Clorhidrato	378,5
63	2-Me	5-F	B	Clorhidrato	346,2
64	2-Me	5-Cl	C	Base libre	362,2
65	2-Me	5-Me	C	Base libre	342,3
66	2-MeO	5-F	B	Clorhidrato	362,2
67	2-MeO	5-Cl	C	Base libre	378,5
68	2-F	5-CN	C	Base libre	357,2
69	2-CN	5-F	C	Base libre	357,4
70	2-F	6-F	B	Clorhidrato	350,4
71	2-F	6-Cl	C	Base libre	367,5
72	2-Cl	6-Cl	B	Clorhidrato	382,4

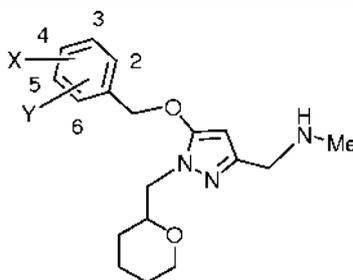
Ej.	X	Y	Método de bencilación	Sal	EM obs [M+1]
73	2-Me	6-F	C	Base libre	346,5
74	2-Me	6-Cl	C	Base libre	362,2
75	2-Me	6-Me	C	Clorhidrato	342,3
76	2-MeO	6-F	B	Clorhidrato	363,6
77	2-MeO	6-Cl	B	Clorhidrato	378,5
78	3-F	4-F	C	Base libre	350,4
79	3-Cl	4-F	C	Base libre	342,3
80	3-Me	4-F	C	Base libre	346,2
81	3-MeO	4-F	C	Base libre	362,5
82	3-CN	4-F	C	Base libre	357,4
83	3-F	5-F	C	Base libre	350,2
84	3-F	5-Cl	C	Base libre	367,0
85	3-Cl	5-Cl	C	Base libre	384,3
86	3-Me	5-F	C	Base libre	346,5
87	3-Me	5-Cl	B	Clorhidrato	362,2
88	3-Me	5-Me	C	Base libre	342,3
89	3-MeO	5-F	C	Base libre	362,2
90	3-MeO	5-Cl	C	Base libre	378,5
91	3-MeO	5-MeO	C	Base libre	374,3

Ejemplos 92 a 114:

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 92 a 114 como se muestran en la Tabla 6 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 5 y un bromuro de bencilo o cloruro de bencilo correspondiente.

[Tabla 6]

Ej.	X	Y	Método de bencilación	Sal	EM obs [M+1]
92	2-F	H	C	Base libre	334,5
93	3-F	H	C	Base libre	334,5
94	4-F	H	C	Base libre	334,5
95	2-Cl	H	A	Clorhidrato	350,4
96	3-Cl	H	A	Clorhidrato	350,4
97	4-Cl	H	A	Clorhidrato	350,4
98	2-Br	H	A	Base libre	394,1
99	3-Br	H	A	Base libre	394,1
100	2-Me	H	A	Clorhidrato	330,3
101	3-Me	H	A	Clorhidrato	330,3
102	4-Me	H	A	Clorhidrato	330,3
103	2-CF ₃	H	A	Clorhidrato	384,3
104	3-CF ₃	H	A	Clorhidrato	384,3
105	4-CF ₃	H	A	Clorhidrato	384,3
106	2-F	4-F	C	Base libre	352,1
107	2-Cl	4-F	C	Base libre	368,1
108	2-Me	4-F	C	Base libre	348,2
109	2-F	5-F	C	Base libre	352,1
110	2-F	5-Cl	C	Base libre	368,1

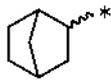
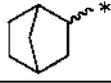
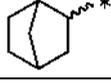
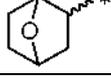
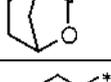
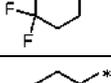
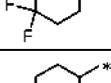
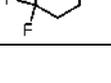


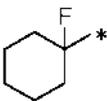
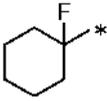
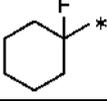
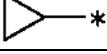
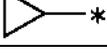
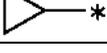
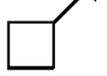
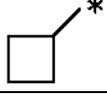
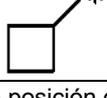
Ej.	X	Y	Método de bencilación	Sal	EM obs [M+1]
111	2-F	5-Me	C	Base libre	348,2
112	2-Cl	5-F	C	Clorhidrato	368,4
113	2-Cl	5-Cl	C	Clorhidrato	384,3
114	2-Cl	5-Me	C	Base libre	364,2

Ejemplos 115 a 134:

- 5 Los compuestos de los Ejemplos 115 a 134 como se muestran en la Tabla 7 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 2, 3 o 9 a 13 y un bromuro de bencilo o cloruro de bencilo correspondiente.

[Tabla 7]

Ej.	Q	X	Y	Método de bencilación	EM obs [M+1]
115		H	H	B	326,4
116		3-Cl	H	B	360,5
117		2-F	5-F	B	362,5
118		2-F	5-Cl	B	378,5
119		H	H	C	328,3
120		3-Cl	H	C	362,5
121		2-F	5-Cl	C	380,4
122		3-Cl	H	C	376,5
123		H	H	C	350,4
124		2-F	5-F	C	386,6
125		2-F	5-Cl	C	402,5

Ej.	Q	X	Y	Método de bencilación	EM obs [M+1]
126		H	H	C	332,5
127		2-F	5-F	C	368,4
128		2-F	5-Cl	C	384,3
129		H	H	C	272,3
130		2-F	5-F	C	308,4
131		2-F	5-Cl	C	324,4
132		H	H	C	286,3
133		2-F	5-F	C	322,4
134		2-F	5-Cl	C	338,4

(* muestra la posición del enlace)

Ejemplo 129

5 Clorhidrato de 1-[5-(Benciloxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ δ: 0,28-0,34 (2H, m), 0,47-0,54 (2H, m), 1,15-1,27 (1H, m), 2,63 (3H, s a), 3,81 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,09 (2H, s a), 5,09 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,35-7,42 (5H, m), 9,77 (2H, s a).

10 Ejemplo 130

Clorhidrato de 1-{1-(Ciclopropilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ δ: 0,28-0,34 (2H, m), 0,49-0,55 (2H, m), 1,15-1,28 (1H, m), 2,64 (3H, s a), 3,81 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,10 (2H, s a), 5,12 (2H, s), 6,14 (1H, s), 7,02-7,10 (2H, m), 7,11-7,18 (1H, m), 9,78 (2H, s a).

Ejemplo 131

20 Clorhidrato de 1-{5-[(5-Cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃ δ: 0,28-0,35 (2H, m), 0,48-0,56 (2H, m), 1,14-1,27 (1H, m), 2,64 (3H, s a), 3,81 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,10 (2H, s a), 5,11 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,06 (1H, t a, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, ddd a, J = 8,7, 4,5, 2,7 Hz), 7,41 (1H, dd a, J = 6,1, 2,7 Hz), 9,79 (2H, s a).

25 Ejemplo 132

Clorhidrato de 1-[5-(Benciloxi)-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,67-1,84 (4H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,50 (3H, s a), 2,59-2,72 (1H, m), 3,91 (2H, d a, J = 7,2 Hz), 3,93 (2H, t a, J = 5,6 Hz), 5,14 (2H, s), 5,91 (1H, s), 7,33-7,48 (5H, m), 9,10 (2H, s a).

Ejemplo 133

Clorhidrato de 1-{1-(Ciclobutilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,70-1,92 (4H, m), 1,92-2,06 (2H, m), 2,61 (3H, s a), 2,73 (1H, td a, J = 14,8, 7,3 Hz), 3,95 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,09 (2H, s a), 5,11 (2H, s), 6,13 (1H, s), 7,01-7,11 (2H, m), 7,11-7,19 (1H, m), 9,79 (2H, s).

Ejemplo 134

- 10 Clorhidrato de 1-{5-[(5-Cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,70-1,92 (4H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 2,61 (3H, s a), 2,69-2,78 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,09 (2H, s a), 5,10 (2H, s), 6,13 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,33 (1H, ddd, J = 8,8, 4,5, 2,7 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 6,2, 2,6 Hz), 9,79 (2H, s a).

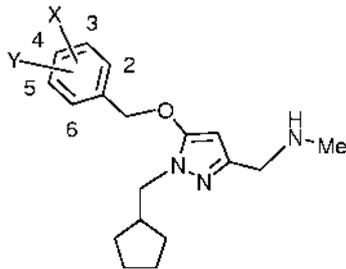
15

Ejemplos 135 a 191:

Los compuestos de los Ejemplos 135 a 191 como se muestran en la Tabla 8 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el Compuesto (IIIa) en el Ejemplo de referencia 1 y un bromuro de bencilo o cloruro de bencilo correspondiente.

20

[Tabla 8]



Ej.	X	Y	Método de bencilación	Sal	EM obs [M+1]
135	2-F	H	C	Sal TFA	317,9
136	3-F	H	A	Clorhidrato	318,2
137	4-F	H	C	Sal TFA	318,0
138	2-Cl	H	C	Sal TFA	333,9
139	3-Cl	H	A	Clorhidrato	334,2
140	4-Cl	H	C	Base libre	333,9
141	2-Me	H	C	Sal TFA	313,9
142	3-Me	H	A	Clorhidrato	314,3
143	4-Me	H	C	Sal TFA	313,9
144	2-F	4-F	C	Sal TFA	335,9
145	2-Cl	4-F	C	Sal TFA	351,8
146	2-Me	4-F	C	Sal TFA	331,8
147	2-F	5-F	B	Clorhidrato	336,4
148	2-F	5-Cl	B	Clorhidrato	352,4
149	2-F	5-Me	C	Sal TFA	331,9
150	2-Cl	5-F	C	Sal TFA	351,9
151	2-Cl	5-Cl	C	Sal TFA	367,7
152	2-Cl	5-Me	C	Sal TFA	348,1
153	2-Br	H	C	Sal TFA	379,6
154	3-Br	H	C	Sal TFA	377,8
155	4-Br	H	C	Base libre	379,6
156	2-CF ₃	H	C	Sal TFA	367,8
157	3-CF ₃	H	C	Sal TFA	367,8
158	4-CF ₃	H	C	Base libre	368,2
159	2-CF ₃ O	H	C	Sal TFA	383,7
160	3-CF ₃ O	H	C	Sal TFA	383,8
161	4-CF ₃ O	H	C	Sal TFA	383,8
162	2-CN	H	C	Sal TFA	324,8

Ej.	X	Y	Método de bencilación	Sal	EM obs [M+1]
163	3-CN	H	C	Sal TFA	324,8
164	4-CN	H	C	Sal TFA	325,1
165	2-F	3-F	C	Sal TFA	335,9
166	2-F	3-Cl	C	Base libre	351,9
167	2-F	3-Me	C	Sal TFA	331,9
168	2-Cl	3-F	C	Sal TFA	351,8
169	2-Cl	3-Cl	C	Sal TFA	367,8
170	2-Cl	3-Me	C	Sal TFA	348,0
171	2-Me	3-F	C	Sal TFA	331,9
172	2-Me	3-Cl	C	Sal TFA	348,0
173	2-Me	3-Me	C	Sal TFA	328,1
174	2-Me	5-F	C	Sal TFA	332,1
175	2-Me	5-Cl	C	Sal TFA	348,0
176	2-Me	5-Me	C	Sal TFA	328,1
177	2-F	6-F	C	Sal TFA	335,9
178	2-F	6-Cl	C	Sal TFA	351,9
179	2-Cl	6-Cl	C	Sal TFA	367,7
180	2-Me	6-F	C	Sal TFA	332,0
181	2-Me	6-Cl	C	Sal TFA	347,8
182	2-Me	6-Me	C	Sal TFA	327,9
183	3-F	4-F	C	Sal TFA	335,7
184	3-Cl	4-F	C	Base libre	351,9
185	3-Me	4-F	C	Sal TFA	331,8
186	3-F	5-F	C	Sal TFA	336,1
187	3-F	5-Cl	C	Sal TFA	352,0
188	3-Cl	5-Cl	C	Sal TFA	368,0
189	3-Me	5-F	C	Sal TFA	332,0
190	3-Me	5-Cl	C	Sal TFA	348,0
191	3-Me	5-Me	C	Sal TFA	328,0

Ejemplo 135

5 Trifluoroacetato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,11-1,26 (2H, m), 1,46-1,68 (6H, m), 2,24-2,37 (1H, m), 2,70 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,14 (2H, s), 5,15(2H, s), 5,91 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 9,2, 9,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,33-7,44 (2H, m), 9,15 (2H, s a).

10

Ejemplo 136

Clorhidrato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16-1,27 (2H, m), 1,44-1,61 (6H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 2,51 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,95 (2H, t a, J = 5,7 Hz), 5,18 (2H, s), 5,85 (1H, s), 7,19 (1H, ddt, J = 12,5, 6,9, 2,3 Hz), 7,26-7,31 (2H, m), 7,42-7,50 (1H, m), 8,94 (2H, s a).

Ejemplo 137

20

Trifluoroacetato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,12-1,28 (2H, m), 1,44-1,70 (6H, m), 2,25-2,39 (1H, m), 2,67 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,10 (2H, s), 5,03 (2H, s), 5,85 (1H, s), 7,08 (2H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 9,58 (2H, s a).

25

Ejemplo 138

Trifluoroacetato de 1-{5-[(2-Clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,13-1,30 (2H, m), 1,44-1,71 (6H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,68 (3H, s), 3,88 (2H, d, J =

7,6 Hz), 4,12 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,90 (1H, s), 7,24-7,37 (2H, m), 7,38-7,48 (2H, m), 9,42 (2H, s a).

Ejemplo 139

5 Clorhidrato de 1-{5-[(3-Clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17-1,27 (2H, m), 1,44-1,61 (6H, m), 2,25-2,34 (1H, m), 2,51 (3H, s a), 3,82 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,96 (2H, t a, J = 5,7 Hz), 5,18 (2H, s), 5,84 (1H, s), 7,39-7,45 (3H, m), 7,51 (1H, s a), 8,89 (2H, s a).

10 **Ejemplo 140**

1-{5-[(4-Clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,11-1,29 (2H, m), 1,40-1,68 (6H, m), 2,26-2,42 (1H, m), 2,58 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,03 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,02 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 141

20 Trifluoroacetato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,11-1,28 (2H, m), 1,46-1,71 (6H, m), 2,25-2,43 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,72 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,16 (2H, s), 5,09 (2H, s), 5,93 (1H, s), 7,17-7,37 (4H, m), 9,23 (2H, s a).

Ejemplo 142

25 Clorhidrato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,17-1,27 (2H, m), 1,44-1,61 (6H, m), 2,24-2,34 (4H, m), 2,51 (3H, s), 3,80 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,95 (2H, t a, J = 5,7 Hz), 5,11 (2H, s), 5,86 (1H, s), 7,15-7,31 (4H, m), 8,95 (2H, s a).

Ejemplo 143

35 Trifluoroacetato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,11-1,27 (2H, m), 1,44-1,71 (6H, m), 2,25-2,42 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,13 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,87 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,18 (2H, s a).

Ejemplo 144

40 Trifluoroacetato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,04-1,22 (2H, m), 1,36-1,60 (6H, m), 2,17-2,32 (1H, m), 2,59 (3H, s), 3,76 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,01 (2H, s), 5,00 (2H, s), 5,80 (1H, s), 6,76-6,90 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 14,4, 8,4 Hz), 9,36 (2H, s a).

Ejemplo 145

Trifluoroacetato de 1-{5-[(2-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

50 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,07-1,23 (2H, m), 1,38-1,63 (6H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 2,59 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,01 (2H, s), 5,04 (2H, s), 5,79 (1H, s), 6,96 (1H, ddd, J = 8,6, 8,6, 2,6 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6, 6,0 Hz), 9,43 (2H, s a).

Ejemplo 146

55 Trifluoroacetato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,05-1,23 (2H, m), 1,37-1,61 (6H, m), 2,20-2,37 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,57 (3H, s), 3,75 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,99 (2H, s), 4,93 (2H, s), 5,78 s), 6,78-6,91 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 8,4, 6,0 Hz), 9,46 (2H, s a).

Ejemplo 147

Clorhidrato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

65 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10-1,30 (2H, m), 1,45-1,72 (6H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 2,51 (3H, t, J = 5,5 Hz), 3,79 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 5,19 (2H, s), 5,94 (1H, s), 7,24-7,48 (3H, m), 9,00 (2H, s a).

Ejemplo 148

Clorhidrato de 1-{5-[(5-Cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,15-1,27 (2H, m), 1,46-1,59 (6H, m), 2,27 (1H, c, J = 7,0 Hz), 2,54 (3H, t a, J = 5,6 Hz), 3,80 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,99 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,22 (2H, s), 5,91 (1H, s), 7,36 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,51-7,56 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 6,5, 2,7 Hz), 8,81 (2H, s a).

Ejemplo 149

10 Trifluoroacetato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,10-1,30 (2H, m), 1,42-1,71 (6H, m), 2,20-2,42 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,85 (2H, d, J = 7,8 Hz), 4,10 (2H, s), 5,08 (2H, s), 5,88 (1H, s), 6,97 (1H, dd, J = 9,6, 9,6 Hz), 7,11-7,23 (2H, m), 9,30 (2H, s a).

Ejemplo 150

20 Trifluoroacetato de 1-{5-[(2-Cloro-5-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,12-1,33 (2H, m), 1,43-1,71 (6H, m), 2,27-2,45 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,10 (2H, s), 5,10 (2H, s), 5,81 (1H, s), 7,00 (1H, ddd, J = 8,5, 8,5, 3,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 9,0, 3,0 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 4,8 Hz), 9,55 (2H, s a).

Ejemplo 151

Trifluoroacetato de 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(2,5-diclorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,11-1,33 (2H, m), 1,40-1,72 (6H, m), 2,27-2,45 (1H, m), 2,60 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,03 (2H, s), 5,08 (2H, s), 5,83 (1H, s), 7,26 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,57 (2H, s a).

Ejemplo 152

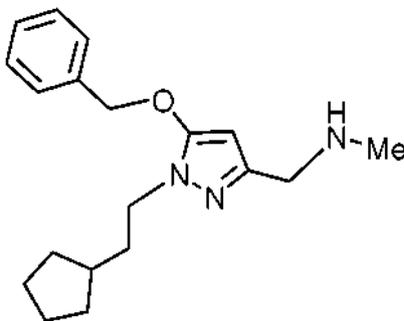
Trifluoroacetato de 1-{5-[(2-Cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16-1,31 (2H, m), 1,50-1,73 (6H, m), 2,28-2,43 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,72 (3H, s), 3,89 (2H, d, J = 7,6 Hz), 4,13 (2H, s), 5,04 (2H, s), 5,87 (1H, s), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,33 (2H, s a).

40

Ejemplo 192

1-[5-(Benciloxi)-1-(2-ciclopentiletil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina



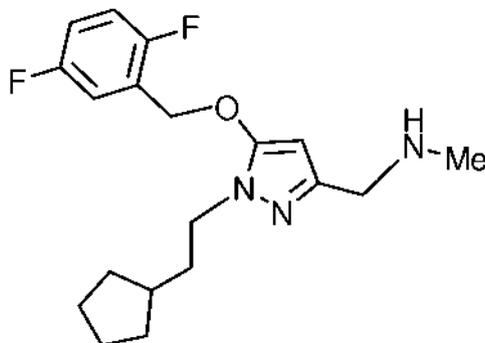
45

El compuesto del título se preparó de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 14. La reacción de bencilación de la Etapa (i) se realizó por el Método B descrito como un proceso general en los Ejemplos 20 a 40.

- 50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,09 (2H, m), 1,41-1,89 (9H, m), 2,67 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,20 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,43 (1H, s), 7,42-7,39 (5H, m), 10,06 (2H, s). EM obs [M+1]: 314,3

Ejemplo 193

1-{1-(2-Ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



5

El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 192.

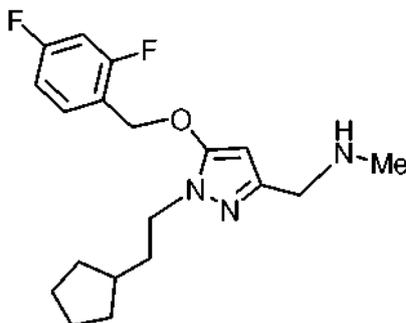
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,07 (2H, m), 1,42-1,84 (9H, m), 2,63 (3H, s a), 3,96 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,11 (2H, s a), 5,13 (2H, s), 6,20 (1H, s), 7,05 (2H, m), 7,15 (1H, m), 9,85 (2H, s a).

10

EM obs [M+1]: 350,4

Ejemplo 194

15 1-{1-(2-Ciclopentiletil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 192.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,07 (2H, s), 1,37-1,80 (7H, m), 1,88 (2H, m), 2,78 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,40 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,92 (3H, m), 7,49 (1H, dd, J = 14,7, 8,4 Hz), 10,38 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 350,4

Ejemplos 195 a 197:

25

Los compuestos de los Ejemplos 195 a 197 como se muestran en la Tabla 9 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 36 y un bromuro de bencilo correspondiente. La reacción de bencilación de la Etapa (i) se realizó por el Método B descrito como un proceso general en los Ejemplos 20 a 40.

30

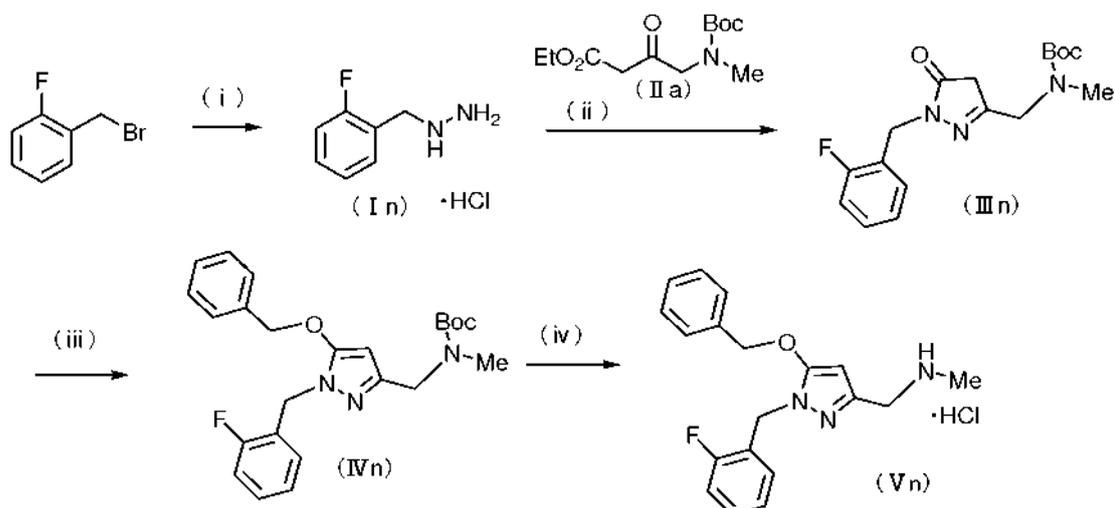
[Tabla 9]

Ej.	X	EM obs [M+1]
195	2-F	326,4
196	3-F	326,4
197	4-F	326,4

Ejemplo 198

5

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

10 Etapas (i)

Una solución de 2-fluorobencilbromuro (2,0 g, 11 mmol) e hidrazina monohidrato (3,1 ml, 63 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 60 °C durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se diluyó con cloroformo (40 ml) y se lavó con agua (6 ml) dos veces. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se disolvió en cloroformo (6 ml), se añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (12 ml) a la solución a temperatura ambiente, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió una solución mezcla de acetato de etilo : n-hexano (2:1) (20 ml), la mezcla se suspendió, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el Compuesto (In) (1,68 g, 75 %).

15 Etapas (ii)

Una solución del Compuesto (In) (1,0 g, 4,7 mmol), el Compuesto (IIa) preparado en la Etapa (i) del Ejemplo de referencia 1 (1,22 g, 4,7 mmol) y trietilamina (1,6 ml, 11 mmol) en etanol (9 ml) se agitó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió KHSO₄ ac. al 5 % al residuo concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 50:50) para dar el Compuesto (III n) (970 mg, 62 %) en forma de un aceite de color pardo claro.

20 Etapas (iii) a (iv)

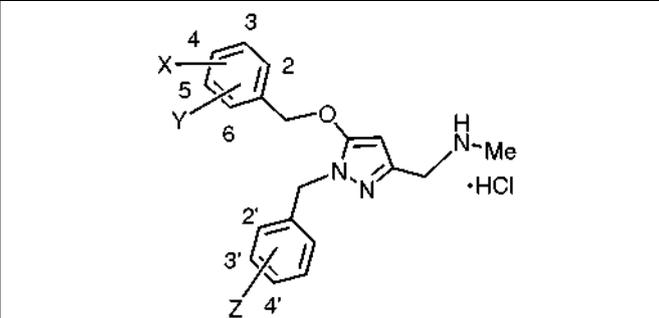
A una solución del Compuesto (III n) (100 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (146 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo

- (1,5 ml) se le añadió cloruro de bencilo (41 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, la sal se retiró por filtración, y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar un residuo concentrado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo se disolvió en cloroformo (1 ml), se añadió HCl 4 mol/l/1,4- dioxano (4 ml) a la solución a temperatura ambiente, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió una solución mezcla de acetato de etilo : n-hexano (5:1), la mezcla se suspendió, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 59 % en 2 etapas) en forma de un polvo de color pardo claro.
- 10 EM obs [M+1]: 350,4

Ejemplos 199 a 240:

- 15 Los compuestos de los Ejemplos 199 a 240 como se muestran en la Tabla 10 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 198 excepto que se usó un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

[Tabla 10]



Ej.	X	Y	Z	EM obs [M+1]
199	H	H	3'-F	326,2
200	H	H	4'-F	326,2
201	H	H	2'-Cl	342,3
202	H	H	3'-Cl	342,3
203	H	H	4'-Cl	342,3
204	H	H	2'-Me	322,2
205	H	H	3'-Me	322,2
206	H	H	4'-Me	322,2
207	H	H	2'-CF ₃	376,5
208	H	H	4'-CF ₃	376,5
209	H	H	2'-CN	333,4
210	H	H	3'-CN	333,4
211	H	H	4'-CN	333,4
212	H	H	4'-MeO	338,4
213	H	H	2'-CF ₃ O	392,2
214	H	H	3'-CF ₃ O	392,2
215	H	H	4'-CF ₃ O	392,2
216	2-F	H	2'-F	344,1
217	2-F	5-F	2'-F	362,1
218	2-F	H	4'-F	344,1
219	2-F	5-F	4'-F	362,1
220	2-F	H	2'-Cl	360,3
221	2-F	5-F	2'-Cl	378,5
222	2-F	H	4'-Cl	360,3
223	3-Me	H	4'-Cl	356,3
224	2-F	5-F	4'-Cl	378,5
225	2-F	5-Me	4'-Cl	374,3
226	2-F	H	2'-Me	340,4
227	2-F	5-F	2'-Me	358,6
228	2-F	H	4'-Me	340,4
229	3-Me	H	4'-Me	336,4

Ej.	X	Y	Z	EM obs [M+1]
230	2-F	5-F	4'-Me	358,3
231	2-F	5-Me	4'-Me	354,4
232	2-F	H	2'-CN	351,6
233	4-F	H	2'-CN	351,6
234	2-F	5-F	2'-CN	369,2
235	2-F	5-Cl	2'-CN	385,2
236	2-F	5-Me	2'-CN	365,3
237	2-F	5-F	4'-CN	369,2
238	2-F	5-Cl	4'-CN	385,2
239	2-F	H	4'-CF ₃ O	410,4
240	2-F	5-F	4'-CF ₃ O	428,3

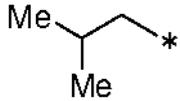
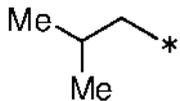
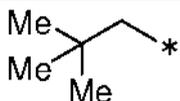
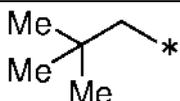
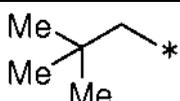
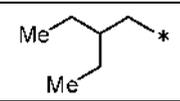
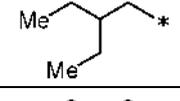
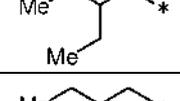
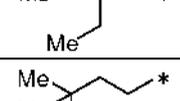
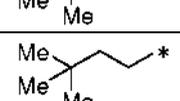
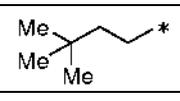
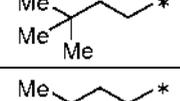
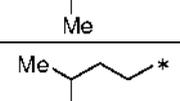
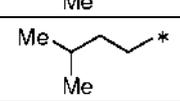
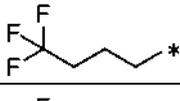
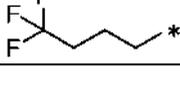
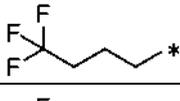
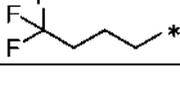
Ejemplos 241 a 275:

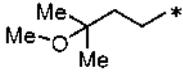
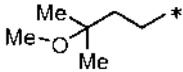
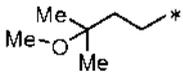
- 5 Los compuestos de los Ejemplos 241 a 275 como se muestran en la Tabla 11 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto obtenido en los Ejemplos de referencia 15 a 26 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente. La bencilación en la Etapa (i) se realizó por el Método B o C descrito en un proceso general en los Ejemplos 20 a 40.

10

[Tabla 11]

Ej.	R	X	Y	Método de bencilación
241	n-Bu	H	H	C
242	n-Bu	2-F	5-F	C
243	n-Pent	H	H	C
244	n-Pent	2-F	5-F	C
245	n-Hex	H	H	C
246	n-Hex	2-F	5-F	C
247	n-Hex	2-F	5-Cl	C
248	n-Hep	H	H	C
249	n-Hep	2-F	5-F	C
250		H	H	C
251		2-F	5-F	C
252		2-F	4-F	C
253		2-Cl	4-F	C
254		H	H	C

Ej.	R	X	Y	Método de bencilación
255		2-F	5-F	C
256		2-F	5-Cl	C
257		H	H	C
258		2-F	5-F	C
259		2-F	5-Cl	C
260		H	H	B
261		3-Cl	H	C
262		2-F	5-F	C
263		2-F	5-Cl	C
264		H	H	B
265		3-Cl	H	C
266		2-F	5-F	C
267		2-F	5-Cl	C
268		H	H	C
269		2-F	5-F	C
270		2-F	5-Cl	C
271		H	H	C
272		2-F	5-F	C

Ej.	R	X	Y	Método de bencilación
273		H	H	C
274		2-F	5-F	C
275		2-F	5-Cl	C
(* muestra la posición del enlace)				

Ejemplo 241

EM obs [M+1]: 274,5

5

Ejemplo 242

EM obs [M+1]: 310,4

10 **Ejemplo 243**

EM obs [M+1]: 288,3

15 **Ejemplo 244**

EM obs [M+1]: 324,4

Ejemplo 245

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,77-0,84 (3H, m), 1,14-1,25 (6H, m), 1,59-1,69 (2H, m), 2,53 (3H, t a, J = 5,3 Hz), 3,88 (2H, t a, J = 7,0 Hz), 3,96 (2H, t a, J = 5,9 Hz), 5,16 (2H, s), 5,85 (1H, s), 7,35-7,47 (5H, m), 8,84 (2H, s a).
EM obs [M+1] : 302,5

25 **Ejemplo 246**

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,76-0,83 (3H, m), 1,12-1,23 (6H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 2,53 (3H, t a, J = 5,3 Hz), 3,87 (2H, t a, J = 6,8 Hz), 3,97 (2H, t a, J = 5,5 Hz), 5,20 (2H, s), 5,92 (1H, s), 7,26-7,39 (2H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 8,91 (2H, s a).
EM obs [M+1] : 338,4

30

Ejemplo 247

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,75-0,83 (3H, m), 1,10-1,24 (6H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 2,52 (3H, s a), 3,86 (4H, t a, J = 6,8 Hz), 3,97 (4H, s a), 5,20 (2H, s), 5,92 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,49-7,56 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 6,2, 2,6 Hz), 8,90 (2H, s a).
EM obs [M+1]: 354,5

Ejemplo 248

40 EM obs [M+1]: 316,6

Ejemplo 249

EM obs [M+1]: 352,4

45

Ejemplo 250

50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,73 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,75 (2H, m), 1,88 (2H, m), 2,62 (3H, s), 4,06 (1H, m), 4,17 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,25 (1H, s), 7,39 (5H, m), 9,89 (2H, s a).

Ejemplo 251

EM obs [M+1]: 324,4

Ejemplo 252

EM obs [M+1]: 324,7

5 **Ejemplo 253**

EM obs [M+1]: 340,4

10 **Ejemplo 254**

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,82 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,98-2,09 (1H, m), 2,52 (3H, s a), 3,71 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,96 (2H, s a), 5,14 (2H, d, J = 12,5 Hz), 5,84 (1H, s), 7,35-7,46 (5H, m), 8,80 (2H, s).

15 EM obs [M+1]: 274,5

Ejemplo 255

Clorhidrato de 1-[5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,79 (7H, d, J = 6,6 Hz), 1,96-2,09 (1H, m), 2,52 (3H, t a, J = 5,3 Hz), 3,69 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,97 (2H, t a, J = 5,5 Hz), 5,19 (2H, s), 5,94 (1H, s), 7,26-7,39 (2H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 8,95 (2H, s). EM obs [M+1]: 310,425 **Ejemplo 256**

Clorhidrato de 1-[5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,79 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,97-2,08 (1H, m), 2,54 (3H, t a, J = 5,1 Hz), 3,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,98 (2H, t a, J = 5,0 Hz), 5,20 (2H, s), 5,91 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,49-7,56 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 6,4, 2,9 Hz), 8,83 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 326,4

35 **Ejemplo 257**

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,89 (9H, s), 2,52 (3H, t a, J = 5,0 Hz), 3,68 (2H, s a), 3,96 (2H, t a, J = 4,7 Hz), 5,14 (2H, s), 5,90 (1H, s), 7,32-7,48 (5H, m), 8,99 (2H, s a).

40 EM obs [M+1]: 288,3

Ejemplo 258

Clorhidrato de 1-[5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (9H, s), 2,52 (3H, t a, J = 5,1 Hz), 3,67 (2H, s), 3,96 (2H, t a, J = 5,1 Hz), 5,17 (2H, s), 5,98 (1H, s), 7,26-7,39 (2H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 9,07 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 324,4

50 **Ejemplo 259**

Clorhidrato de 1-[5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86 (9H, s), 2,52 (3H, d a, J = 5,1 Hz), 3,66 (2H, s), 3,96 (2H, t a, J = 5,3 Hz), 5,18 (2H, s), 5,98 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,49-7,55 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J = 6,1, 2,6 Hz), 9,06 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 340,4

Ejemplo 260

60 Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(2-etilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,81 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,14-1,28 (4H, m), 1,65-1,79 (1H, m), 2,53 (3H, s a), 3,79 (2H, d a, J = 6,8 Hz), 3,97 (2H, t a, J = 5,8 Hz), 5,16 (2H, s), 5,87 (1H, s), 7,36-7,47 (5H, m), 8,87 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 302,5

65

Ejemplo 261

Clorhidrato de 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(2-etilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

5 EM obs [M+1]: 336,4

Ejemplo 262

Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(2-etilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

10 EM obs [M+1]: 338,4

Ejemplo 263

15 Clorhidrato de 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2-etilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

EM obs [M+1]: 354,4

Ejemplo 264

20 Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,88 (9H, s), 1,53-1,58 (2H, m), 2,52 (3H, s a), 3,88-3,98 (4H, m), 5,18 (2H, s), 5,89 (1H, s), 7,37-7,48 (5H, m), 8,94 (2H, s a).

25 EM obs [M+1]: 302,5

Ejemplo 265

Clorhidrato de 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90 (9H, s), 1,53-1,59 (2H, m), 2,52 (3H, s a), 3,90-3,97 (4H, m), 5,20 (2H, s), 5,90 (1H, s a), 7,40-7,47 (3H, m), 7,53 (1H, s a), 9,04 (2H, s a).
EM obs [M+1]: 336,4

Ejemplo 266

Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87 (9H, s), 1,51-1,56 (2H, m), 2,52 (3H, s a), 3,86-3,92 (2H, m), 3,96 (2H, t a, J = 5,1 Hz), 5,22 (2H, s), 5,96 (1H, s a), 7,27-7,39 (2H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 9,01 (2H, s a).
EM obs [M+1] : 338,4

Ejemplo 267

45 Clorhidrato de 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

50 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87 (9H, s), 1,51-1,56 (2H, m), 2,53 (3H, t, J = 4,5 Hz), 3,87-3,92 (2H, m), 3,97 (2H, t a, J = 5,7 Hz), 5,23 (2H, s), 5,95 (1H, s), 7,37 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,50-7,56 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J = 6,3, 2,7 Hz), 8,95 (2H, s a).
EM obs [M+1] : 354,3

Ejemplo 268

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

55 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,44-1,57 (1H, m), 1,59-1,65 (2H, m), 2,61 (3H, s a), 3,95 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,09 (2H, s a), 5,09 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,34-7,41 (5H, m), 9,78 (2H, s a).
EM obs [M+1] : 288,3

Ejemplo 269

Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

65 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,45-1,68 (3H, m), 2,63 (3H, s a), 3,96 (2H, t a, J = 7,3 Hz), 4,10 (2H, s a), 5,13 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,02-7,10 (2H, m), 7,12-7,18 (1H, m), 9,80 (2H, s).
EM obs [M+1] : 324,4

Ejemplo 270

Clorhidrato de 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,47-1,67 (3H, m), 2,63 (3H, s a), 3,95 (2H, t a, J = 7,2 Hz), 4,10 (2H, s a), 5,11 (2H, s), 6,11 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,03-7,09 (1H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 6,2, 2,4 Hz), 9,77 (2H, d, J = 0,9 Hz).
EM obs [M+1] : 340,4

10 **Ejemplo 271**

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,04 (4H, m), 2,62 (3H, s), 4,01 (2H, m), 4,09 (2H, s a), 5,10 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,39 (5H, m), 9,81 (2H, s a).
EM obs [M+1] : 328,3

Ejemplo 272

- 20 Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4,4,4-trifluorobutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,04 (4H, m), 2,62 (3H, s), 4,01 (2H, m), 4,09 (2H, s a), 5,13 (2H, s), 6,18 (1H, s a), 7,03-7,09 (2H, m), 7,14 (1H, m), 9,86 (2H, s a)
EM obs [M+1]: 364,2

25

Ejemplo 273

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(3-metoxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08 (6H, s), 1,76-1,83 (2H, m), 2,52 (3H, t a, J = 5,5 Hz), 3,05 (3H, s), 3,88-3,97 (4H, m), 5,16 (2H, s), 5,87 (1H, s), 7,35-7,47 (5H, m), 8,93 (2H, s a).
EM obs [M+1] : 318,2

Ejemplo 274

35

Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,07 (6H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 2,53 (3H, t a, J = 4,4 Hz), 3,04 (3H, s), 3,87-3,99 (4H, m), 5,21 (2H, s), 5,93 (1H, s), 7,29-7,38 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,7, 5,6 Hz), 8,94 (2H, s).
EM obs [M+1]: 354,4

Ejemplo 275

- 45 Clorhidrato de 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metoxi-3-metil-butil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

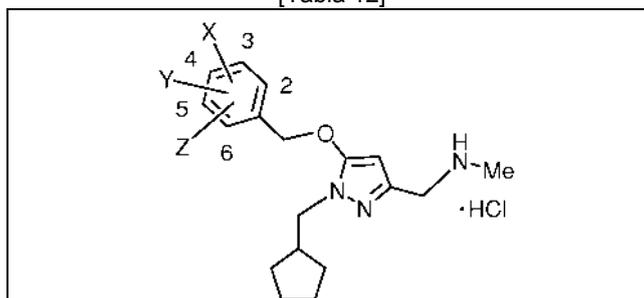
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,08 (6H, s), 1,75-1,82 (2H, m), 2,53 (3H, t a, J = 5,1 Hz), 3,04 (3H, s), 3,86-3,99 (4H, m), 5,21 (2H, s), 5,93 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,49-7,56 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J = 6,3, 2,7 Hz), 8,94 (2H, s).
EM obs [M+1]: 370,3

50 **Ejemplos 276 a 282:**

Los compuestos de los Ejemplos 276 a 282 como se muestran en la Tabla 12 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 1 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente. La Etapa (i) se realizó por el Método C descrito como un proceso general en los Ejemplos 20 a 40.

55

[Tabla 12]



Ej.	X	Y	Z	EM obs [M+1]
276	2-F	3-F	4-F	354,4
277	2-F	3-F	5-F	354,4
278	2-F	3-F	6-F	354,4
279	2-F	3-Me	6-F	350,4
280	2-F	4-F	5-F	354,4
281	2-F	4-F	6-F	354,4
282	2-Cl	4-F	5-F	370,3

Ejemplo 276

5 Clorhidrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,3,4-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (2H, m), 1,60-1,75 (6H, m), 2,41 (1H, m), 2,69 (3H, s), 3,95 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,24 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,05 (1H, m), 7,25 (1H, m), 10,14 (2H, s a).

10 Ejemplo 277

Clorhidrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,3,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,20 (2H, m), 1,45-1,70 (6H, m), 2,36 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,11 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,22 (1H, s), 6,90-7,00 (2H, m), 9,82 (2H, s a).

Ejemplo 278

20 Clorhidrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,3,6-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16 (2H, m), 1,44-1,65 (6H, m), 2,31 (1H, m), 2,60 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,09 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,19 (1H, s), 6,89 (1H, m), 7,18 (1H, m), 9,78 (2H, s a).

Ejemplo 279

25 Clorhidrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,6-difluoro-3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16 (2H, m), 1,40-1,65 (6H, m), 2,23 (3H, s), 2,31 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,10 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,20 (1H, s), 6,79-6,85 (1H, m), 7,13-7,22 (1H, m), 9,82 (2H, s a).

Ejemplo 280

Clorhidrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (2H, m), 1,50-1,70 (6H, m), 2,38 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,15 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,94-7,02 (1H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 9,97 (2H, s a).

Ejemplo 281

40 Clorhidrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,4,6-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,16 (2H, m), 1,45-1,70 (6H, m), 2,30 (1H, m), 2,60 (3H, s), 3,77 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,08 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,15 (1H, s), 6,71 (2H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 9,76 (2H, s a).

45

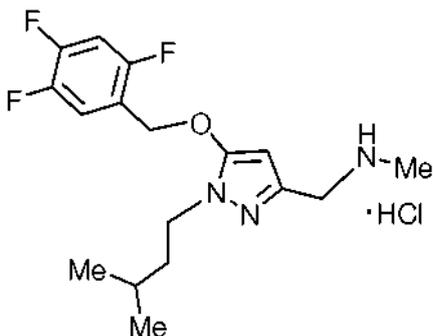
Ejemplo 282

Clorhidrato de 1-{5-[(2-cloro-4,5-difluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,20 (2H, m), 1,45-1,70 (6H, m), 2,32 (1H, m), 2,63 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 8,0 Hz), 4,12 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,24 (1H, s), 7,24-7,38 (2H, m), 9,89 (2H, s a).

Ejemplo 283

- 10 Clorhidrato de N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina

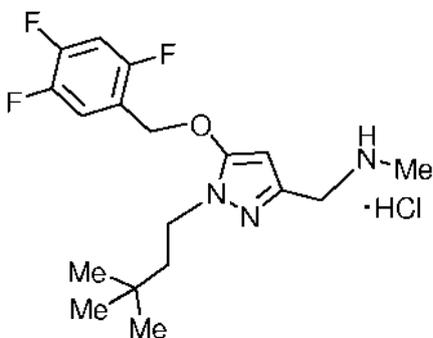


- 15 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 280 excepto que se usó el compuesto del Ejemplo de referencia 24.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,40-1,70 (5H, m), 2,59 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,06 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,93-7,01 (1H, m), 7,22-7,35 (1H, m).

Ejemplo 284

- 20 Clorhidrato de 1-{1-(3,3-dimetilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

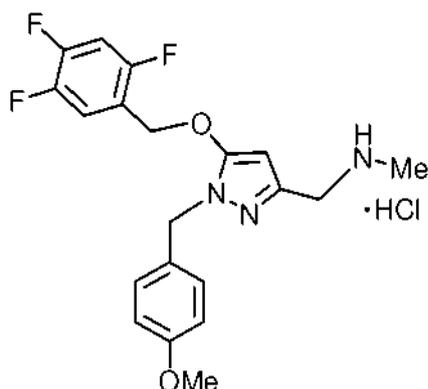


- 25 El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 280 excepto que se usó el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 22 se usó.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (9H, s), 1,60-1,65 (2H, m), 2,59 (3H, s), 3,89-3,94 (2H, m), 4,07 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,13 (1H, s), 6,93-7,02 (1H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 9,77 (2H, s a).

Ejemplo 285

Clorhidrato de 1-{1-(4-metoxibencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

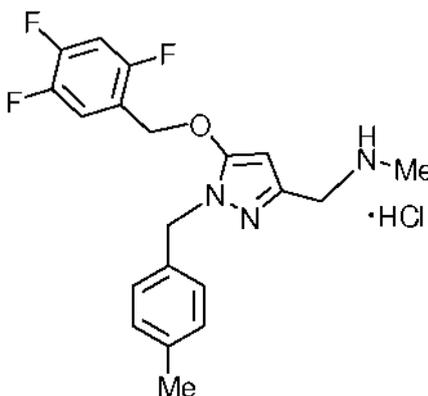


El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 198.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,58 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,06 (2H, s), 5,03 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,13 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,90-6,96 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 9,79 (2H, s a).

Ejemplo 286

10 Clorhidrato de N-metil-1-{{1-(4-metilbencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina

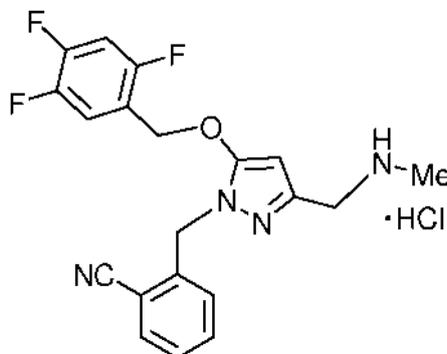


El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 198.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,29 (3H, s), 2,58 (3H, s), 4,06 (2H, s), 5,03 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,14 (1H, s), 6,88-6,96 (1H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,21-7,26 (1H, m), 9,80 (2H, s a).

Ejemplo 287

20 Clorhidrato de 2-{{3-[(metilamino)metil]-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}metil}benzonitrilo

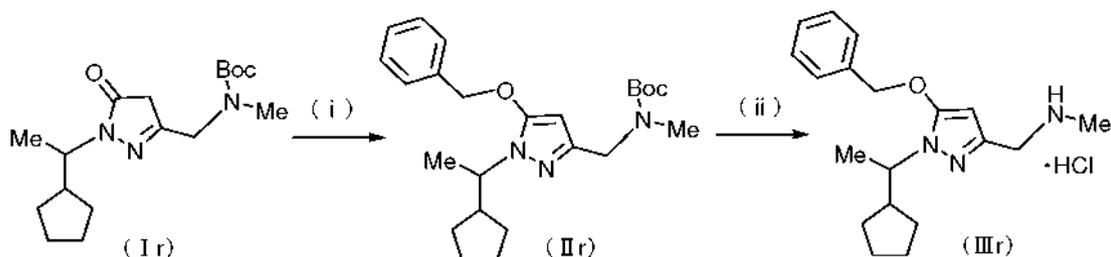


El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 198.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,61 (3H, s), 4,07 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,32 (2H, s), 6,19 (1H, s), 6,88-6,96 (1H, m), 7,06-7,16 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,85 (2H, s a).

Ejemplo 288

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina



5

Etapa (i)

10 A una solución del Compuesto (Ir) obtenida en el Ejemplo de referencia 6 (40 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (81 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (0,6 ml) se le añadió un cloruro de bencilo correspondiente (21 μ l, 0,19 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La sal se retiró por filtración, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por PTLC (n-hexano : acetato de etilo = 70:30) para dar el Compuesto (IIr) (33 mg, 64 %).

15 Etapa (ii)

El Compuesto (IIr) se disolvió en cloroformo (0,6 ml), se añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (0,6 ml) a la solución a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó añadiendo éter dietílico y retirando el sobredenante por decantación, y el sólido resultante se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIIr) (26 mg, 95 %) en forma de un polvo de color pardo claro.

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,90-1,03 (1H, m), 1,14-1,27 (2H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,34-1,63 (4H, m), 1,67-1,80 (1H, m), 2,16-2,30 (1H, m), 2,50 (3H, s a), 3,95 (2H, a, J = 5,6 Hz), 3,99-4,08 (1H, m), 5,14 (2H, s), 5,86 (1H, s), 7,32-7,46 (5H, m), 8,92 (2H, s a).

25

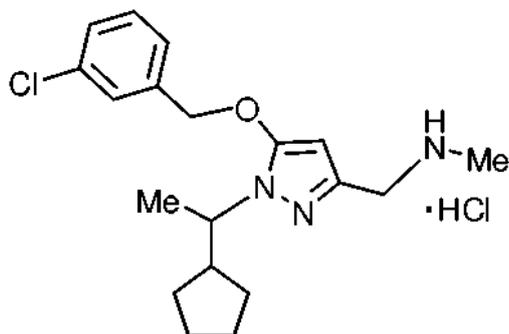
Ejemplos 289 a 291:

Los compuestos de los Ejemplos 289 a 291 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 288 excepto que se usaron el compuesto cetona obtenido en el Ejemplo de referencia 6 y un cloruro de bencilo correspondiente.

30

Ejemplo 289

Clorhidrato de 1-[5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina



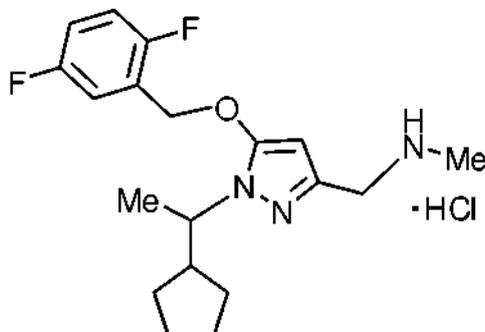
35

40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,90-1,02 (1H, m), 1,17-1,27 (2H, m), 1,32 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,35-1,65 (4H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 2,16-2,30 (1H, m), 2,50 (3H, s a), 3,94 (2H, t a, J = 5,6 Hz), 3,99-4,09 (1H, m), 5,17 (2H, s), 5,87 (1H, s), 7,39-7,47 (3H, m), 7,50 (1H, s a), 9,03 (2H, s a) .

40

Ejemplo 290

Clorhidrato de 1-{1-(1-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



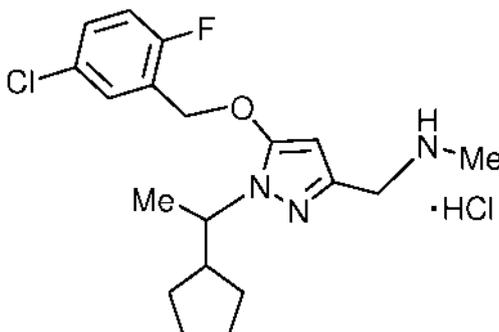
5

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87-0,99 (1H, m), 1,12-1,27 (2H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,34-1,60 (4H, m), 1,66-1,80 (1H, m), 2,21 (1H, dt a, J = 25,6, 8,2 Hz), 2,50 (3H, s a), 3,94-4,05 (3H, m), 5,18 (2H, s), 5,93 (1H, s), 7,25-7,38 (2H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 8,98 (2H, s a).

10

Ejemplo 291

Clorhidrato de 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(1-ciclopentiletil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



15

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,86-0,98 (1H, m), 1,12-1,26 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,33-1,60 (4H, m), 1,65-1,77 (1H, m), 2,20 (1H, td a, J = 17,1,8,9 Hz), 2,50 (3H, s a), 3,91-4,03 (3H, m), 5,18 (2H, s), 5,93 (1H, s), 7,34 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,51 (1H, ddd, J = 8,8, 4,4, 2,8 Hz), 7,63 (1H, dd a, J = 6,2, 2,8 Hz), 8,99 (2H, s a).

20

Ejemplos 292 a 295:

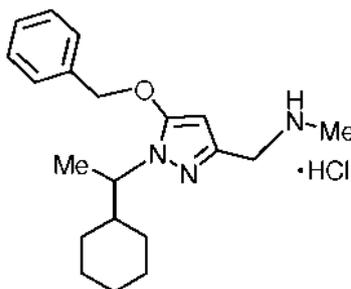
Los compuestos de los Ejemplos 292 a 295 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 288 excepto que se usaron el compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 7 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

25

Ejemplo 292

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(1-ciclohexiletil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

30

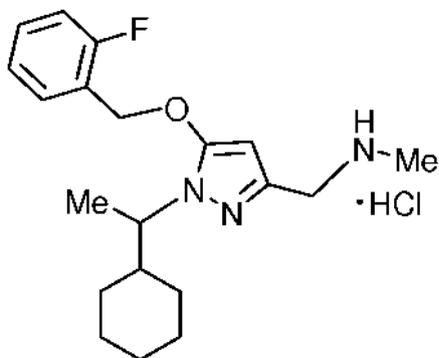


RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,71-1,23 (6H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,55-1,80 (5H, m), 2,51 (3H, s a), 3,93-4,04 (2H, m), 4,12-4,25 (1H, m), 5,15 (2H, s a), 5,84-5,93 (1H, m), 7,34-7,46 (5H, m), 8,83-9,13 (2H, m).

EM obs [M+1] : 328,3

Ejemplo 293

5 Clorhidrato de 1-{1-(1-ciclohexiletil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

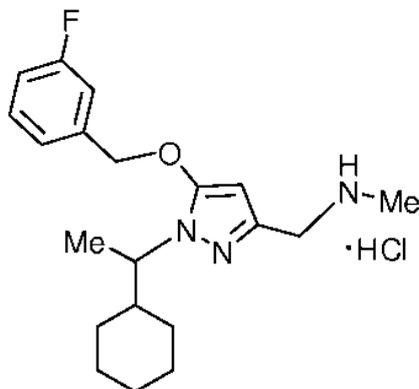


10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,74-1,00 (2H, m), 1,03-1,28 (4H, m), 1,39 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,61-1,88 (5H, m), 2,45 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,91-4,02 (1H, m), 5,12 (2H, s), 5,56 (1H, s), 7,06-7,13 (1H, m), 7,17 (1H, ddd, J = 7,5, 7,5, 1,1 Hz), 7,31-7,39 (1H, m), 7,43 (1H, ddd, J = 7,5, 7,5, 1,8 Hz)
EM obs [M+1] : 346,5

Ejemplo 294

15

Clorhidrato de 1-{1-(1-ciclohexiletil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

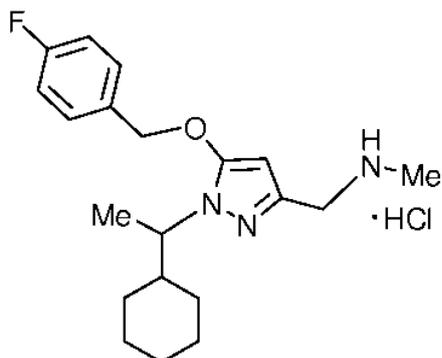


20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,73-1,32 (6H, m), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,56-1,90 (5H, m), 2,61 (3H, s), 3,97-4,23 (3H, m), 5,09 (2H, s), 6,13 (1H, s), 7,01-7,21 (3H, m), 7,31-7,42 (1H, m), 9,75 (2H, s a).
EM obs [M+1]: 346,2

Ejemplo 295

25

Clorhidrato de 1-{1-(1-ciclohexiletil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,69-1,35 (6H, m), 1,43 (3H, d, $J = 5,3$ Hz), 1,53-1,89 (5H, m), 2,65 (3H, s), 3,98-4,35 (3H, m), 5,12 (2H, s), 6,34 (1H, s), 7,03-7,17 (2H, m), 7,31-7,50 (2H, m), 9,92 (2H, s a).
EM obs [M+1]: 346,2

5 Ejemplos 296 a 308:

Los compuestos de los Ejemplos 296 a 308 como se muestran en la Tabla 13 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto obtenido en Ejemplo de referencia 7 y un bromuro de bencilo o cloruro de bencilo correspondiente.

10

[Tabla 13]

Ej.	X	Y	Método de bencilación	Sal	EM obs [M+1]
296	2-Cl	H	C	Base libre	362,2
297	3-Cl	H	C	Clorhidrato	362,5
298	2-Me	H	C	Base libre	342,3
299	3-Me	H	B	Clorhidrato	342,3
300	2-F	4-F	B	Clorhidrato	364,5
301	2-Cl	4-F	B	Clorhidrato	380,2
302	2-Me	4-F	B	Clorhidrato	360,5
303	2-F	5-F	C	Base libre	364,2
304	2-F	5-Cl	C	Base libre	380,4
305	2-F	5-Me	C	Base libre	360,2
306	2-Cl	5-F	C	Base libre	380,2
307	2-Me	5-F	C	Base libre	360,5
308	3-Me	5-Me	B	Clorhidrato	356,2

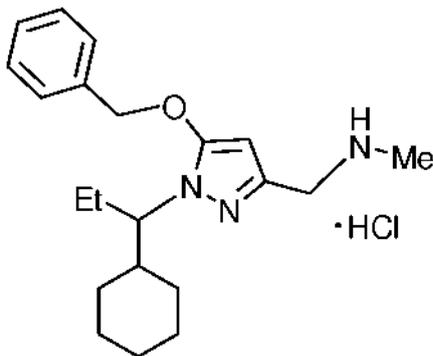
Ejemplos 309 y 310:

15 Los compuestos de los Ejemplos 309 y 310 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 288.

Ejemplo 309

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(1-ciclohexilpropil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

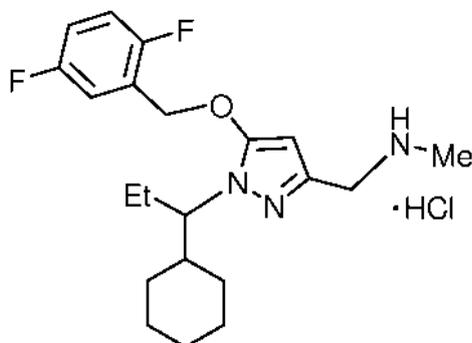
20



25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,64 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 0,74-1,00 (2H, m), 1,04-1,31 (4H, m), 1,62 (2H, m), 1,68-1,93 (5H, m), 2,62 (3H, s), 3,84 (1H, dt, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 4,16 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,23 (1H, s), 7,40 (5H, m), 9,90 (2H, s a).
EM obs [M+1]: 342,3

Ejemplo 310

Clorhidrato de 1-{1-(1-ciclohexilpropil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



5

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,63 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,73-1,00 (2H, m), 1,04-1,32 (4H, m), 1,56-1,91 (7H, m), 2,59 (3H, s), 3,77 (1H, dt, J = 8,0, 8,0 Hz), 4,12 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,14 (1H, s), 7,05 (2H, m), 7,14 (1H, m), 9,80 (2H, s a).
EM obs [M+1]: 378,5

10

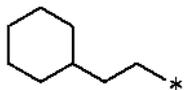
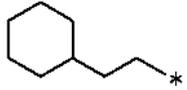
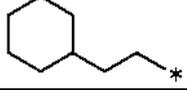
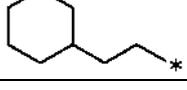
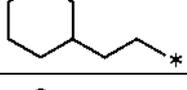
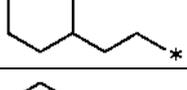
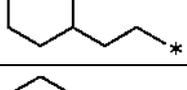
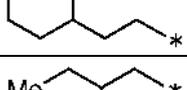
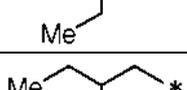
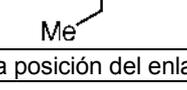
Ejemplos 311 a 327:

Los compuestos de los Ejemplos 311 a 327 como se muestran en la Tabla 14 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron los compuestos obtenidos en los Ejemplos de referencia 31 a 35 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente. La bencilación en la Etapa (i) se realizó por el Método C descrito como un proceso general en los Ejemplos 20 a 40.

15

[Tabla 14]

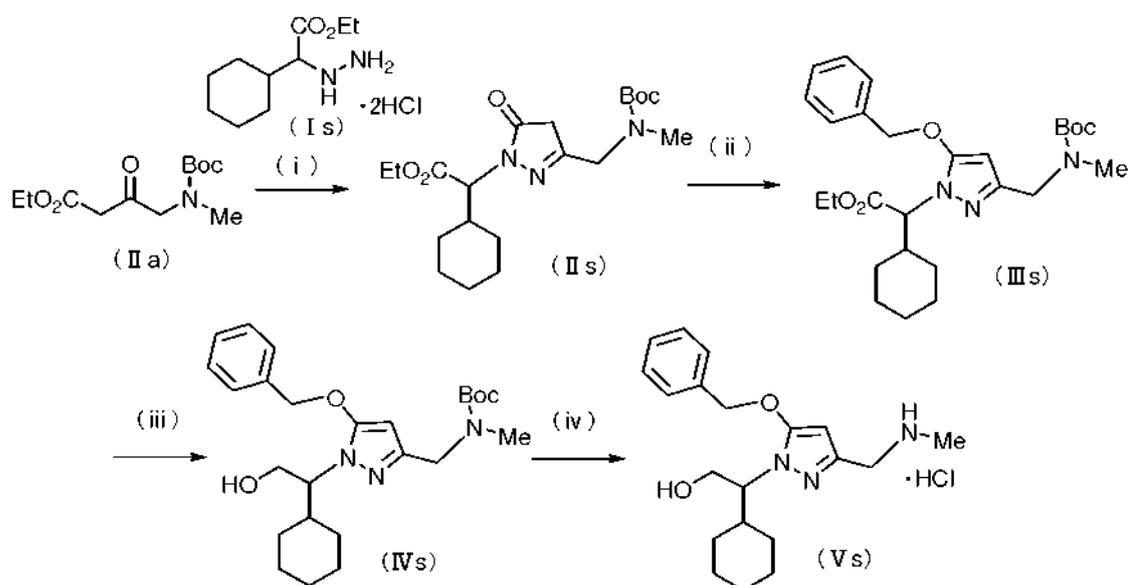
Ej.	R	X	Y	Sal	EM obs [M+1]
311		2-F	5-F	Clorhidrato	350,4
312		H	H	Clorhidrato	328,6
313		2-F	5-F	Clorhidrato	364,2
314		2-F	5-Cl	Clorhidrato	380,4
315		2-F	5-F	Clorhidrato	364,5
316		H	H	Clorhidrato	342,3
317		2-Cl	H	Base libre	376,5

Ej.	R	X	Y	Sal	EM obs [M+1]
318		3-Cl	H	Base libre	376,5
319		4-Cl	H	Base libre	376,5
320		2-F	3-F	Base libre	378,5
321		2-F	4-F	Base libre	378,5
322		2-F	5-F	Clorhidrato	378,5
323		2-F	6-F	Base libre	378,5
324		3-F	4-F	Base libre	378,5
325		3-F	5-F	Base libre	378,5
326		H	H	Clorhidrato	316,6
327		2-F	5-F	Clorhidrato	352,4

(* muestra la posición del enlace)

Ejemplo 328

- 5 Clorhidrato de 2-{5-(benciloxi)-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-1-il}-2-ciclohexil-etanol

Etapa (i)

- 5 A una solución del Compuesto (I s) preparada en el Ejemplo de referencia 42 (238 mg, 1,0 mmol) y trietilamina (147 μl , 1,1 mmol) en etanol (8 ml) se le añadió el Compuesto (II a) preparado en la Etapa (i) del Ejemplo de referencia 1 (262 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Al resultante se le añadió trietilamina (147 μl , 1,1 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en KHSO_4 ac. al 5 % (20 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 50:50) para dar el Compuesto (II s) (189 mg, 47 %) en forma de un aceite de color pardo.
- 10

Etapa (ii)

- 15 A una solución del Compuesto (II s) (50 mg, 0,13 mmol) y carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo (0,65 ml) se le añadió cloruro de bencilo (22 μl , 0,19 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El resultante se diluyó con acetato de etilo, la sal se retiró por filtración, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por PTLC (n-hexano : acetato de etilo = 7:3) para dar el Compuesto (III s) (26 mg, 42 %).
- 20

Etapa (iii)

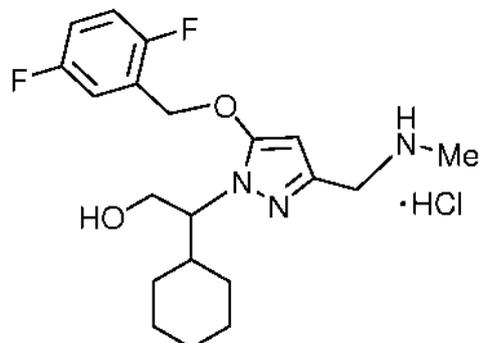
- 25 A una solución del Compuesto (III s) (26 mg, 0,054 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (7 mg, 0,18 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió más hidruro de litio y aluminio (12 mg, 0,32 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A la mezcla se le añadió hidruro de litio y aluminio (10 mg, 0,31 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. A la mezcla se le añadió Na_2SO_4 ac. sat., la mezcla se filtró, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (etil acetato) para dar el Compuesto (IV s) (29 mg, cuantitativo).
- 30

Etapa (iv)

- 35 A una solución del Compuesto (IV s) (29 mg, mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el Compuesto del título (Vs) (8,3 mg, 40 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,71-1,83 (11H, m), 2,53 (3H, s a), 3,76 (2H, m), 3,92-4,01 (3H, m), 4,58 (1H, s a), 5,14 (2H, s), 5,79 (1H, s), 7,35-7,45 (5H, m), 8,73 (2H, s a).
- 40

Ejemplo 329

Clorhidrato de 2-ciclohexil-2-[5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-1-il]etanol



5

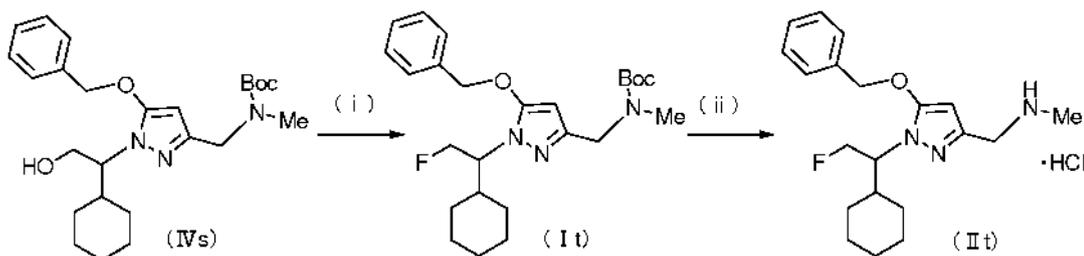
El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 328.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,76-1,33 (6H, m), 1,55-1,99 (5H, m), 2,65 (3H, s), 3,82 (1H, m), 3,95-4,17 (4H, m), 5,12 (2H, s), 6,05 (1H, s), 7,05 (2H, m), 7,14 (1H, m), 9,57 (1H, s a), 9,81 (1H, s a).

10

Ejemplo 330

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(1-ciclohexil-2-fluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

15 Etapa (i)

A una solución del Compuesto (IVs) preparada en la Etapa (iii) del Ejemplo 328 (40 mg, 0,090 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió sulfonyl fluoruro de perfluorobutano (32 µl, 0,18 mmol) a 0 °C. A la mezcla se le añadió DBU (27 µl, 0,18 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 80 minutos a 0 °C y después durante 3 horas lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió NaHCO₃ ac. sat., la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con KHSO₄ al 5 %, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1) para dar el Compuesto (It) (31 mg, 59 %) en forma de un aceite.

25

Etapa (ii)

A una solución del Compuesto (It) (31 mg, 0,070 mmol) en cloroformo (0,4 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo concentrado se purificó añadiendo éter dietílico y retirando el sobredenante por decantación para dar el Compuesto del título (IIt) (24 mg, 90 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (1H, m), 0,96-1,33 (5H, m), 1,57-1,96 (5H, m), 2,59 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,27 (1H, m), 4,71 (1H, ddd, J = 45,8, 9,7, 4,0 Hz), 4,82 (1H, ddd, J = 48,2, 8,9, 8,9 Hz), 5,09 (2H, s), 6,10 (1H, s), 7,39 (5H, m), 9,77 (2H, s a).

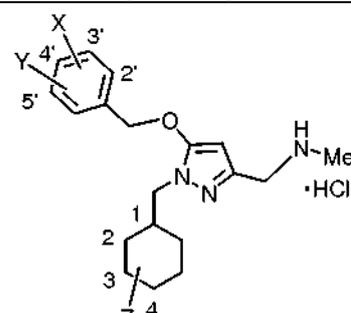
35

Ejemplos 331 a 339:

Los compuestos de los Ejemplos 331 a 339 como se muestran en la Tabla 15 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron los compuestos obtenidos en los Ejemplos de referencia 27 a 30 y un bromuro de bencilo o cloruro de bencilo correspondiente.

40

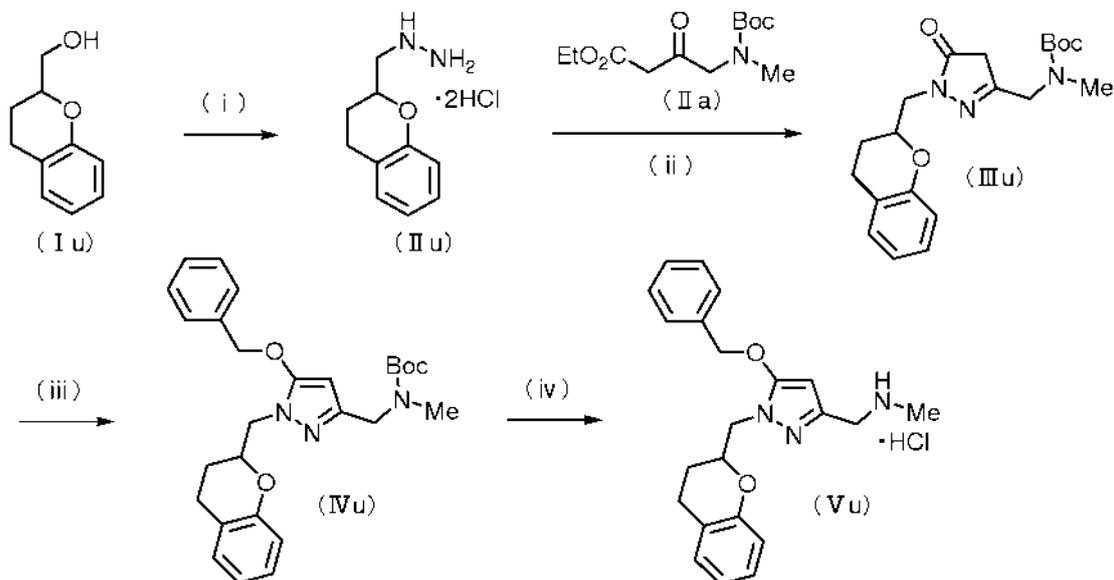
[Tabla 15]



Ej.	Z	X	Y	Método de bencilación	EM obs [M+1]
331	1-Me	H	H	B	328,6
332	1-Me	3'-Cl	H	B	362,5
333	1-Me	2'-F	5'-F	C	364,5
334	2-Me	H	H	B	328,3
335	2-Me	3'-Cl	H	B	362,2
336	3-Me	H	H	B	328,3
337	3-Me	3'-Cl	H	B	362,5
338	4-Me	H	H	B	328,6
339	4-Me	3'-Cl	H	B	362,5

Ejemplo 340

5 Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-(3,4-dihidro-2H-cromen-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina



Etapas (i)

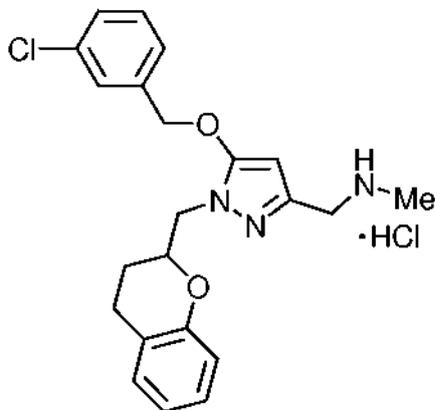
10 El Compuesto (Ilu) se preparó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 42 excepto que se usó alcohol de cromen-2-ilmetilo (Iu).

Etapas (ii) a (iv)

15 El Compuesto deseado (Vu) se preparó de la misma manera que en las Etapas (ii) a (iv) del Ejemplo 198.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,62-1,73 (1H, m), 1,94-2,02 (1H, m), 2,54 (3H, t a, J = 5,2 Hz), 2,66-2,83 (2H, m), 3,99 (2H, t a, J = 5,6 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 14,1, 5,1 Hz), 4,25 (1H, dd, J = 14,3, 6,7 Hz), 4,32-4,39 (1H, m), 5,20 (2H, s), 5,91 (1H, s), 6,65 (1H, d a, J = 8,0 Hz), 6,81 (1H, t a, J = 7,0 Hz), 7,05 (2H, t a, J = 7,6 Hz), 7,33-7,48 (5H, m), 8,96 (2H, s a).
 20 s a).

Ejemplo 341

Clorhidrato de 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(3,4-dihidro-2H-cromen-2-il-metil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



5

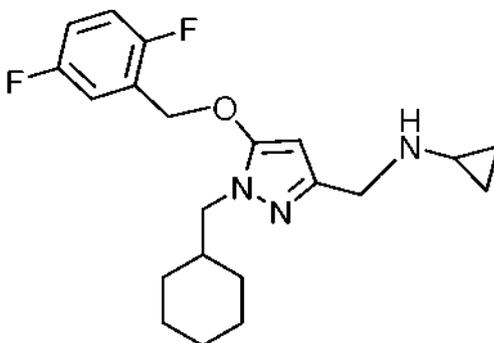
El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 340.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,64-1,74 (1H, m), 1,96-2,03 (1H, m), 2,54 (3H, t a, J = 4,3 Hz), 2,69-2,84 (2H, m), 3,98 (2H, t a, J = 5,2 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 14,0, 5,0 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 14,4, 6,8 Hz), 4,33-4,40 (1H, m), 5,21 (2H, s), 5,90-5,96 (1H, m), 6,65 (1H, d a, J = 8,0 Hz), 6,81 (1H, t a, J = 7,4 Hz), 7,01-7,08 (2H, m), 7,41-7,47 (3H, m), 7,54 (1H, s), 9,01 (2H, s a).

10

Ejemplo 342

15 N-({1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metil)ciclopropanamina



El compuesto del título (39 mg, 52 %) se preparó de la misma manera que en las Etapas (i) a (iv) del Ejemplo de referencia 36 excepto que se usó borohidruro de litio en lugar de hidruro de litio y aluminio en la Etapa (iii) del Ejemplo de referencia 36.

20

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,35-0,46 (4H, m), 0,87-1,04 (2H, m), 1,09-1,30 (3H, m), 1,54-1,94 (6H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 3,73-3,79 (4H, m), 5,09 (2H, s), 5,53 (1H, s), 6,97-7,18 (3H, m).

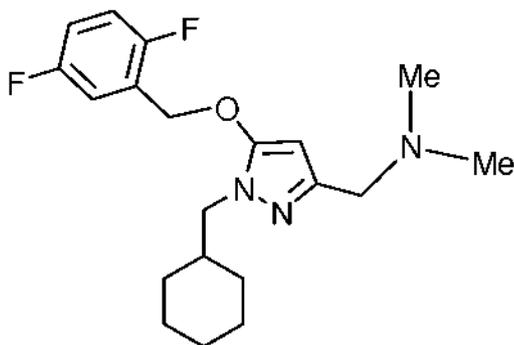
25

Los compuestos en los siguientes Ejemplos 343 a 346 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 342.

Ejemplo 343

1-{1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N,N-dimetilmetanamina

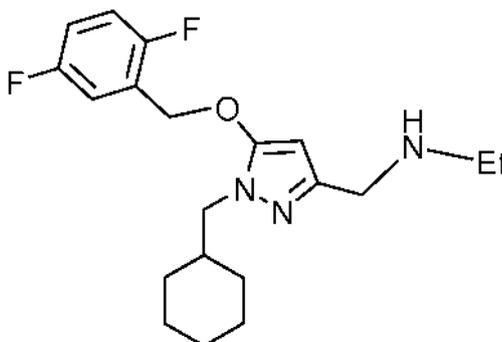
30



5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,87-1,04 (2H, m), 1,09-1,30 (3H, m), 1,50-1,97 (6H, m), 2,27 (6H, s), 3,37 (2H, s), 3,77 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,10 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,97-7,18 (3H, m).

Ejemplo 344

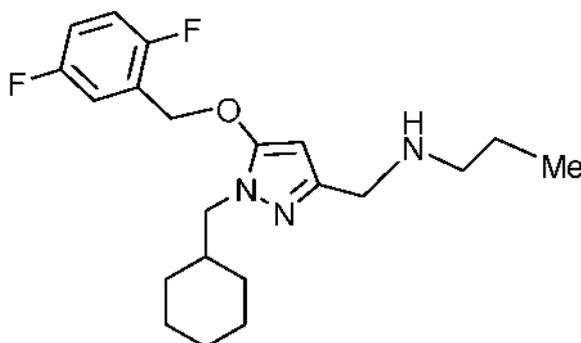
N-({1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina



10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86-1,02 (2H, m), 1,07-1,29 (6H, m), 1,44-1,94 (6H, m), 2,70 (2H, c, $J = 7,2$ Hz), 3,69 (2H, s), 3,75 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,10 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,97-7,18 (3H, m).

15 Ejemplo 345

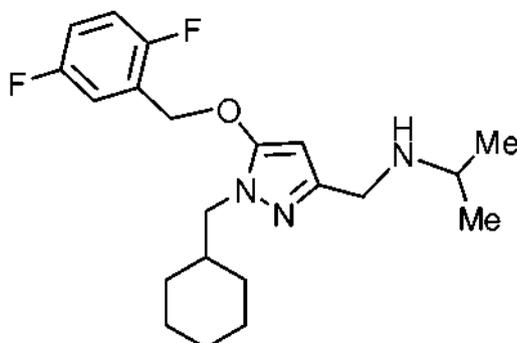
N-({1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metil)propan-1-amina



20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,84-1,03 (5H, m), 1,08-1,30 (3H, m), 1,43-1,93 (8H, m), 2,61 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 3,69 (2H, s), 3,75 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 5,10 (2H, s), 5,55 (1H, s), 6,96-7,18 (3H, m).

Ejemplo 346

N-({1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metil)propan-2-amina

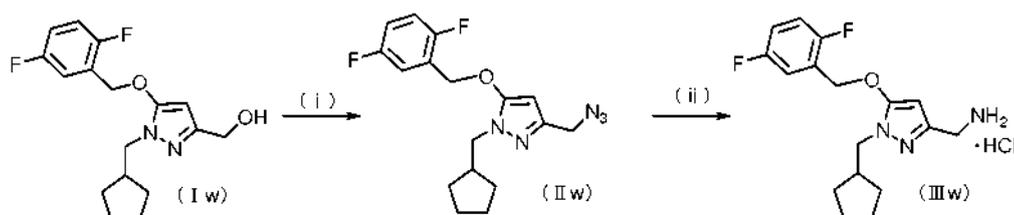


5

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,85-1,03 (2H, m), 1,09 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,13-1,28 (3H, m), 1,48-1,93 (6H, m), 2,81-2,91 (1H, m), 3,68 (2H, s), 3,75 (2H, d, J = 7,3 Hz), 5,09 (2H, s), 5,55 (1H, s), 6,97-7,18 (3H, m).

10 Ejemplo 347

Clorhidrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina



15

Etapas (i) a (iii)

A una solución del Compuesto (Iw) preparada de la misma manera que en las Etapas (i) a (iii) del Ejemplo 1 (190 mg, 0,59 mmol) y trietilamina (164 μl, 1,2 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (68 μl, 0,88 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 25 minutos. A la mezcla se le añadió adicionalmente cloruro de metanosulfonilo (9 μl, 0,12 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió NaHCO₃ ac. sat., y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo concentrado, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo se disolvió en DMF (1,2 ml), se añadió azida sódica (77 mg, 1,2 mmol) a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (5 ml), la mezcla se extrajo con tolueno, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (IIw) (186 mg).

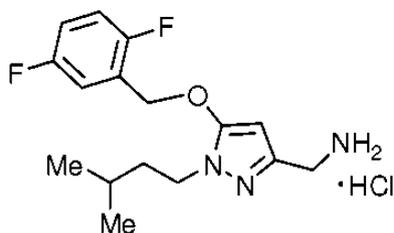
30 El Compuesto (IIw) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se añadieron trifetilfosfina (186 mg, 0,71 mmol) y agua (0,6 ml) a la solución a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 99:1 → 10:1) para dar una base libre del Compuesto (IIIw) (61 mg). El producto se disolvió en cloroformo (0,4 ml), y se añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (0,4 ml) a la solución. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadió éter dietílico al residuo concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico (10 ml), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIIw) (70 mg, 33 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,21 (2H, m), 1,45-1,77 (6H, m), 2,50 (1H, m), 4,10 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,60 (2H, s a), 5,40 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,07 (2H, m), 7,26 (1H, m), 9,16 (3H, s a).

40 EM obs [M+1]: 322,4

Ejemplo 348

Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}metanamina



5

El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 347.

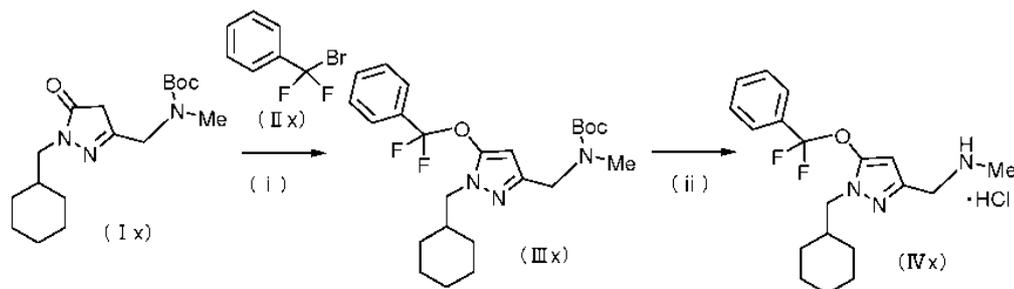
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,88 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,50 (1H, m), 1,67 (2H, m), 4,07 (2H, m), 4,43 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,59 (1H, s), 7,06 (2H, m), 7,26 (1H, m), 8,98 (3H, s).

10 EM obs [M+1]: 310,4

Ejemplo 349

Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[difluoro(fenil)metoxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

15

Etapas (i)

20 A una solución del Compuesto (Ix) preparada en el Ejemplo de referencia 4 (100 mg, 0,31 mmol) y carbonato de cesio (151 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió una solución del Compuesto (Iix) preparado de acuerdo con el método divulgado en Synthetic Communications. 1999, 855-862. (96 mg, 0,46 mmol) en acetonitrilo (1 ml), y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 1 día. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La sal se retiró por filtración, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por

25 cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 94:6 → 73:27) para dar el Compuesto (Iix) (49 mg, 36 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas (ii)

30 A una solución del Compuesto (Iix) (47 mg, 0,11 mmol) en cloroformo (1 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró a presión reducida para dar el Compuesto del título (Iv) (43 mg, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo.

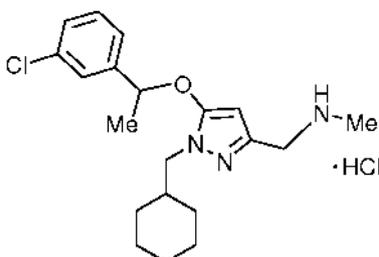
35 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,90-1,07 (2H, m), 1,13-1,27 (3H, m), 1,51-1,77 (5H, m), 1,81-1,96 (1H, m), 2,72 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,13 (2H, s), 6,19 (1H, t, J = 1,8 Hz), 7,51-7,66 (3H, m), 7,68-7,76 (2H, m).

EM obs [M+1]: 350,4

Ejemplo 350

Clorhidrato de 1-{5-[1-(3-clorofenil)etoxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

40



Etapa (i)

El compuesto del título (55 mg, 45 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, se preparó de la misma manera que en los procesos generales de los Ejemplos 20 a 40 usando el compuesto preparado en el Ejemplo de referencia 4.

5 La etapa de bencilación se realizó por el Método B descrito como un proceso general en los Ejemplos 20 a 40.

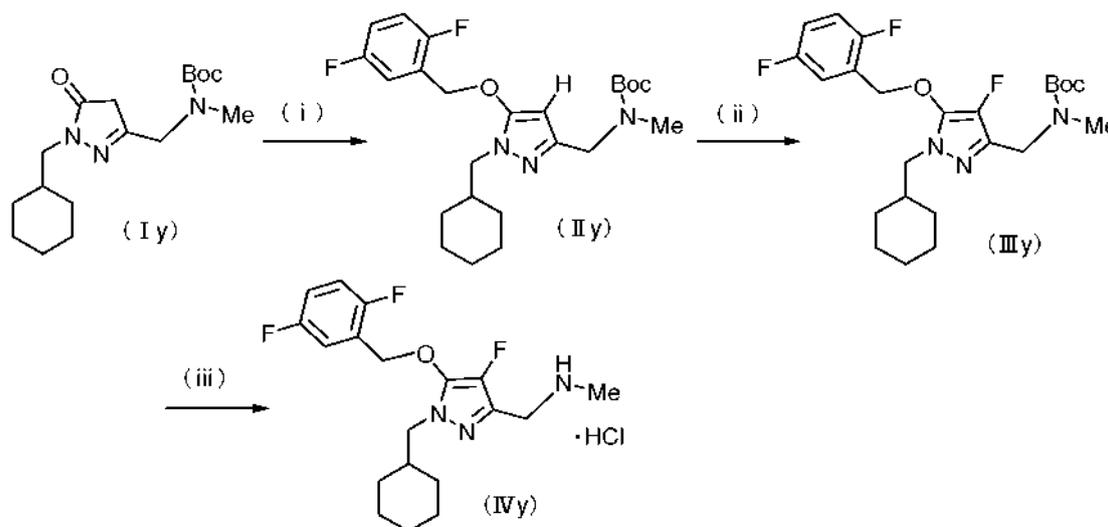
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,93-1,10 (2H, m), 1,15-1,31 (3H, m), 1,49-1,93 (6H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,63 (3H, s), 3,84 (2H, dd, J = 7,3, 3,1 Hz), 3,97 (2H, s), 5,32 (1H, c, J = 6,5 Hz), 5,58 (1H, s), 7,26-7,39 (3H, m), 7,40-7,43 (1H, m).

EM obs [M+1]: 362,5

10

Ejemplo 351

Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-4-fluoro-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



15

Etapa (i)

A una solución del Compuesto (Iy) preparada en el Ejemplo de referencia 4 (500 mg, 1,6 mmol) y carbonato de cesio (756 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió una solución de 2,5-difluorobencilbromuro (377 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución se añadió acetato de etilo, la sal se retiró por filtración, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano → n-hexano : acetato de etilo = 80:20) para dar el Compuesto (IIy) (518 mg, 74 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

20

25

Etapa (ii)

A una solución del Compuesto (IIy) (40 mg, 0,089 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se le añadió una solución de Selectfluor (marca comercial) (38 mg, 0,11 mmol) en agua (0,5 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura del hielo y después se agitó durante una noche lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 96:4 → 75:25) para dar el Compuesto (IIIy) (19 mg, 44 %) en forma de un aceite incoloro.

30

35

Etapa (iii)

A una solución del Compuesto (IIIy) (19 mg, 0,040 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (17 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

40

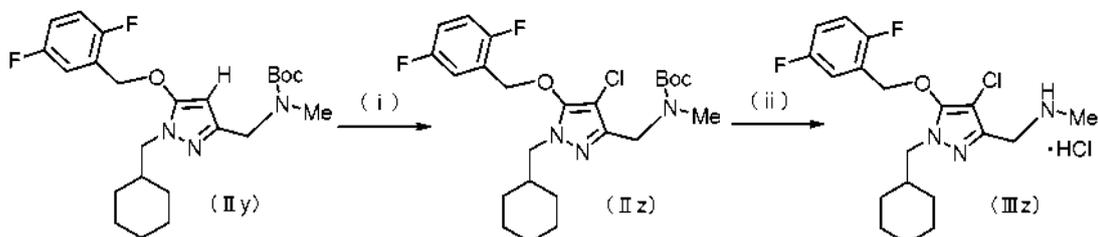
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,82-1,00 (2H, m), 1,07-1,25 (3H, m), 1,44-1,55 (2H, m), 1,59-1,82 (4H, m), 2,72 (3H, s), 3,71 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,15 (2H, s), 5,36 (2H, s), 7,13-7,30 (3H, m).

EM obs [M+1]: 368,4

45

Ejemplo 352

Clorhidrato de 1-{4-cloro-1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



5

Etapa (i)

A una solución del Compuesto (IIy) obtenida en la Etapa (i) del Ejemplo 351 (40 mg, 0,089 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (14 mg, 0,11 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la temperatura del hielo y después se agitó durante una noche lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (20 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano → n-hexano : acetato de etilo = 83:17) para dar el Compuesto (IIz) (33 mg, 76 %) en forma de un aceite incoloro.

15

Etapa (ii)

A una solución del Compuesto (IIz) (33 mg, 0,067 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIIz) (28 mg, cuantitativo) en forma de un aceite incoloro.

20

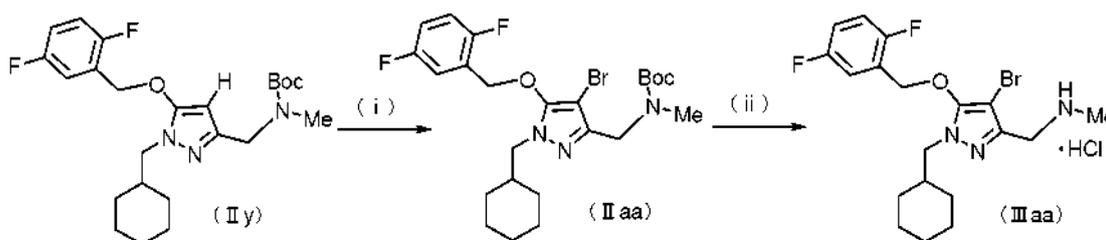
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,73-0,90 (2H, m), 0,99-1,16 (3H, m), 1,36-1,47 (2H, m), 1,49-1,71 (4H, m), 2,66 (3H, s), 3,62 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,05 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,06-7,20 (3H, m).

EM obs [M+1]: 384,3

25

Ejemplo 353

Clorhidrato de 1-{4-bromo-1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



30

Etapa (i)

A una solución del Compuesto (IIy) (400 mg, 0,89 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (174 mg, 0,98 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua (40 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano → n-hexano : acetato de etilo = 83:17) para dar el Compuesto (IIaa) (333 mg, 71 %) en forma de un aceite incoloro.

35

40

Etapa (ii)

A una solución del Compuesto (IIaa) (25 mg, 0,047 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4-dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIIaa) (23 mg, cuantitativo) en forma de un aceite incoloro.

45

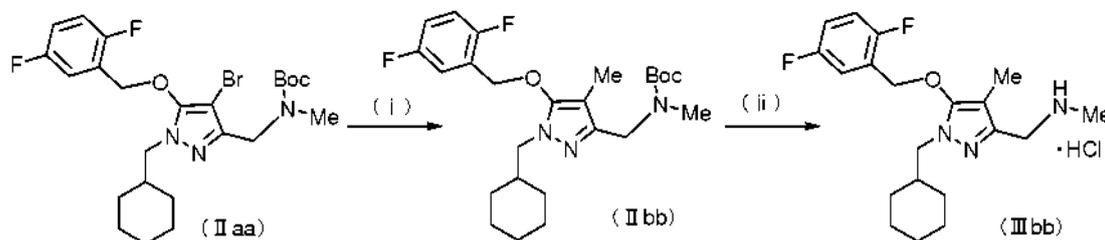
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 0,82-1,03 (2H, m), 1,09-1,26 (3H, m), 1,45-1,57 (2H, m), 1,59-1,82 (4H, m), 2,75 (3H, s), 3,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 4,13 (2H, s), 5,39 (2H, d, J = 1,1 Hz), 7,14-7,29 (3H, m).

EM obs [M+1]: 428,3

50

Ejemplo 354

Clorhidrato de 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-4-metil-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



5

Etapa (i)

A una solución del Compuesto (IIaa) preparada en la Etapa (i) del Ejemplo 353 (50 mg, 0,095 mmol) y bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (0) (9,7 mg, 0,019 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió cloruro de metilcinc (en tetrahidrofurano 2,0 mol/l, 62 μ l, 0,12 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadieron agua y NH_4Cl ac. sat. (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía líquida de fase inversa para dar el Compuesto (IIbb) (23 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro. Las condiciones de la cromatografía de fase inversa fueron las mismas condiciones divulgadas en los Ejemplos 20 a 40.

15

Etapa (ii)

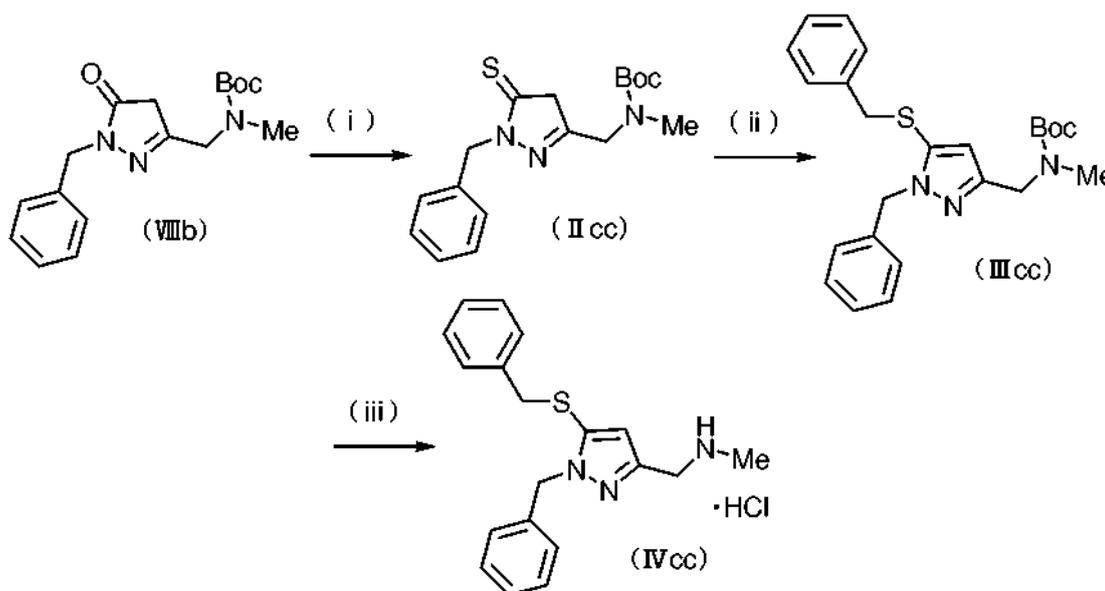
A una solución del Compuesto (IIbb) (23 mg, 0,049 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se añadió HCl 4 mol/l/1,4- dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. La solución se concentró a presión reducida para dar el Compuesto del título (I IIbb) (19 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 0,82-1,01 (2H, m), 1,09-1,28 (3H, m), 1,46-1,57 (2H, m), 1,60-1,83 (4H, m), 2,02 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,69 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 4,08 (2H, s), 5,17 (2H, d, $J = 1,1$ Hz), 7,13-7,27 (3H, m). EM obs $[\text{M}+1]$: 364,5

25

Ejemplo 355

Clorhidrato de 1-[1-bencil-5-(bencilsulfanil)-1H-pirazol-3-il]-N-metil-metanamina

30

Etapas (i) a (ii)

Una solución del Compuesto (VIIIb) preparada en el Ejemplo de referencia 36 (100 mg, 0,32 mmol) y reactivo de Lawesson [es decir 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano,4-disulfide] (127 mg, 0,32 mmol) en tolueno (2 ml) se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. A la solución se le añadieron bromuro de bencilo (56 μ l, 0,47 mmol) y K_2CO_3 (131 mg, 0,95 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 100 $^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La mezcla se

35

enfrió a temperatura ambiente, la sal se retiró por filtración, el filtrado se concentró, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 4:1) para dar el Compuesto (IIIcc) (40 mg, 30 %).

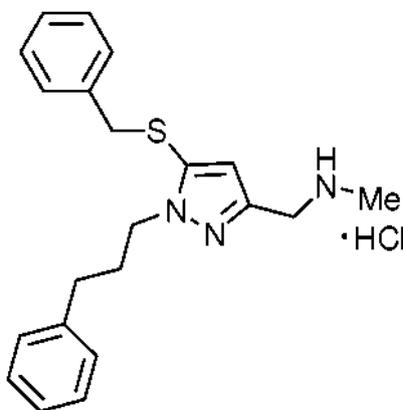
5 Etapa (iii)

A una solución del Compuesto (IIIcc) (20 mg, 0,047 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4- dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo concentrado se purificó añadiendo éter dietílico y retirando el sobredenante por decantación, y el sólido resultante se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IVcc) (19 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,13 (s a, 2H), 7,37-7,23 (m, 6H), 7,14 (d a, 1H, J = 6,4 Hz), 7,06 (d a, 2H, J = 6,8 Hz), 6,59 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,53-2,47 (s, 3H).

15 **Ejemplo 356**

Clorhidrato de 1-[5-(bencilsulfanil)-1-(3-fenilpropil)-1H-pirazol-3-il-N-metilmetanamina



20

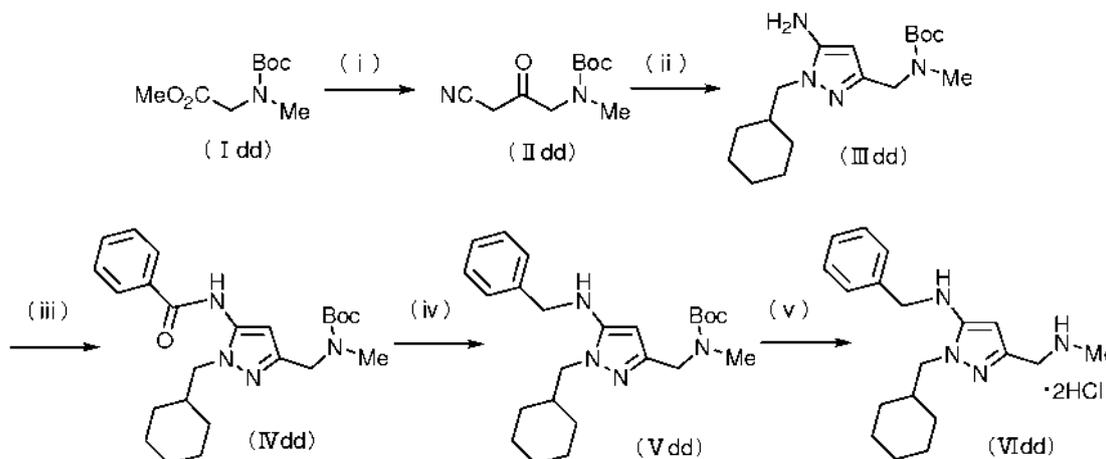
El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 355.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (s a, 2H), 7,32-7,16 (m, 6H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,58 (s, 3H), 2,49 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 1,94 (tt, 2H, J = 7,2, 7,2 Hz).

25

Ejemplo 357

Diclorhidrato de N-bencil-1-(ciclohexilmetil)-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-5-amina



30

Etapa (i)

35 A una suspensión de *tert*-butóxido potásico (9,90 g, 88 mmol) en THF (170 ml) se le añadió acetonitrilo (3,62 g, 88 mmol) a 0 °C, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió de nuevo a 0 °C, se añadió a la misma una solución del Compuesto (Idd) (13,8 g,

68 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió más *tert*-butóxido potásico (2,28 g, 26 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y después se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0 °C, se añadió KHSO₄ ac. al 5 % (300 ml) a la solución, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano /acetato de etilo) para dar el Compuesto (Ildd) (10,2 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa (ii)

A una solución de diclorhidrato de ciclohexilmetil hidrazina (948 mg, 4,7 mmol) y K₂CO₃ (1,43 g, 19,4 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió una solución del Compuesto (Ildd) (1,00 g, 4,7 mmol) en etanol (15 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano / acetato de etilo) para dar el Compuesto (IIIdd) (923 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa (iii)

A una solución del Compuesto (IIIdd) (88 mg, 0,27 mmol) y piridina (65 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (46 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con KHSO₄ ac. al 5 %, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano / acetato de etilo) para dar el Compuesto (IVdd) (105 mg, 90 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa (iv)

A una solución del Compuesto (IVdd) (63 mg, 0,15 mmol) en THF (3 ml) se le añadió un complejo borano-sulfuro de dimetilo (0,59 mmol) a 0 °C, y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 3,5 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió metanol a la misma, y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió KHSO₄ ac. al 5 % al residuo concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano / acetato de etilo) para dar el Compuesto (Vdd) (31 mg, 51 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa (v)

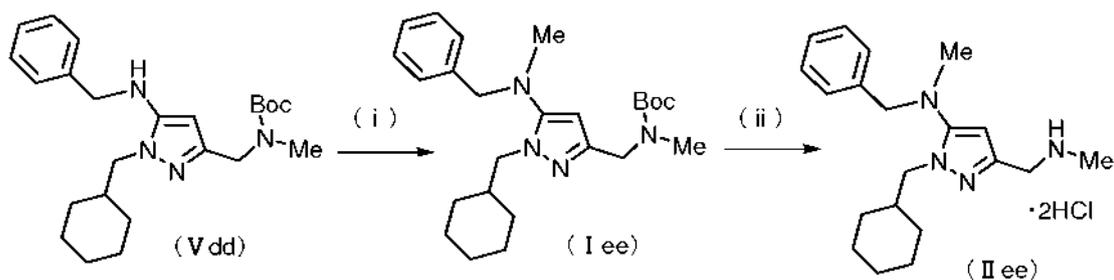
A una solución del Compuesto (Vdd) (31 mg, 0,075 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4- dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó añadiendo una pequeña cantidad de éter dietílico y retirando el sobredenante por decantación para dar el Compuesto del título (VIdd) (30 mg, cuantitativo) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,90-1,25 (5H, m), 1,50-1,90 (6H, m), 2,50 (3H, s), 3,78 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,82-3,90 (2H, m), 4,20 (2H, s), 5,39 (1H, s), 5,80 (2H, s), 7,20-7,36 (5H, m), 8,87 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 313,8

50 Ejemplo 358

Diclorhidrato de N-bencil-1-(ciclohexilmetil)-N-metil-3-[(metilamino)-metil]-1H-pirazol-5-amina



55

Etapa (i)

A una solución del Compuesto (Vdd) preparada en la Etapa (iv) del Ejemplo 357 (47 mg, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron hidruro sódico (suspensión oleosa al 60 %, 6,8 mg, 0,17 mmol) y yoduro de metilo (24 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución se le añadió KHSO₄ ac. al 5 %, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano / acetato de etilo) para dar el Compuesto (Iee) (41 mg, 86 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa (ii)

A una solución del Compuesto (Iee) (41 mg, 0,097 mmol) en cloroformo (0,5 ml) se le añadió HCl 4 mol/l/1,4- dioxano (1 ml) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el Compuesto del título (Ilee) (44 mg, cuantitativo) en forma de un aceite incoloro.

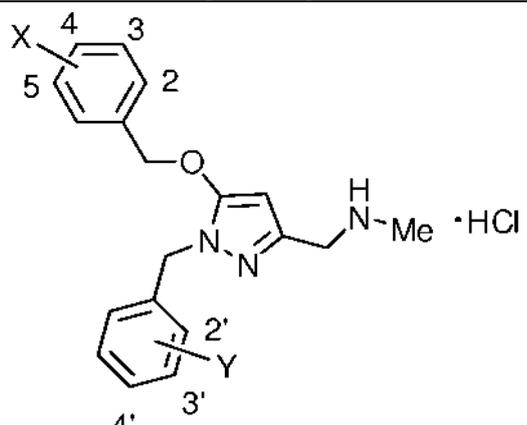
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,90-1,05 (2H, m), 1,10-1,30 (3H, m), 1,43-1,55 (2H, m), 1,60-1,80 (3H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,67 (3H, s a), 2,73 (3H, s), 3,90 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,13 (2H, s), 4,24 (2H, s a), 6,57 (1H, s), 7,23-7,40 (5H, m), 10,12 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 327,5

Ejemplos 359 a 368:

Los compuestos de los Ejemplos 359 a 368 como se muestran en la Tabla 16 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 198 excepto que se usó un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

[Tabla 16]

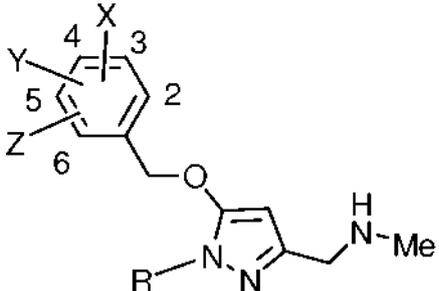


Ej.	X	Y	EM obs [M+1]
359	H	4'-Et	336,4
360	H	4'-i-Pr	350,4
361	H	4'-t-Bu	364,5
362	H	2'-F,4'-Me	340,4
363	H	4'-CHF ₂ O	374,3
364	2,5-F	4'-Et	372,3
365	2,5-F	4'-i-Pr	386,3
366	2,5-F	4'-t-Bu	400,3
367	2,5-F	2'-F,4'-Me	376,5
368	2,5-F	4'-CHF ₂ O	410,4

Ejemplos 369 a 402:

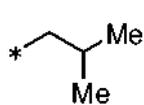
Los compuestos de los Ejemplos 369 a 402 como se muestran en la Tabla 17 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos de referencia 20, 21,22, 24, 78 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

[Tabla 17]

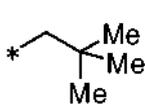


Ej.	R	X	Y	Z	Sal	EM obs [M+1]
369	a	4-F	H	H	Sal TFA	292,3
370	a	2-F	4-F	H	Base libre	310,5
371	a	2-Cl	4-F	H	Base libre	326,4
372	a	2-Me	4-F	H	Base libre	306,5
373	a	2-F	5-Me	H	Base libre	306,5
374	a	2-F	4-F	5-F	Clorhidrato	328,6
375	b	4-F	H	H	Sal TFA	306,5
376	b	2-F	4-F	H	Base libre	324,6
377	b	2-Cl	4-F	H	Base libre	340,4
378	b	2-Me	4-F	H	Sal TFA	320,4
379	b	2-F	5-Me	H	Base libre	320,4
380	b	2-F	4-F	5-F	Clorhidrato	342,2
381	c	2-F	H	H	Clorhidrato	306,4
382	c	3-F	H	H	Clorhidrato	306,4
383	c	4-F	H	H	Base libre	306,4
384	c	2-Cl	H	H	Base libre	322,4
385	c	2-Me	H	H	Base libre	302,5
386	c	3-Me	H	H	Base libre	302,5
387	c	4-Me	H	H	Base libre	302,5
388	c	2-CN	H	H	Base libre	313,5
389	c	2-F	4-F	H	Base libre	324,4
390	c	2-Cl	4-F	H	Sal TFA	340,4
391	c	2-Me	4-F	H	Base libre	320,5
392	c	2-F	5-Me	H	Base libre	320,5
393	d	4-F	H	H	Sal TFA	320,4
394	d	2-F	4-F	H	Sal TFA	338,4
395	d	2-Cl	4-F	H	Sal TFA	354,6
396	e	4-F	H	H	Clorhidrato	334,5
397	e	2-F	4-F	H	Clorhidrato	352,6
398	e	2-Cl	4-F	H	Clorhidrato	368,1
399	e	2-Me	4-F	H	Clorhidrato	348,6
400	e	2-F	5-F	H	Clorhidrato	352,6
401	e	2-F	5-Me	H	Clorhidrato	348,6
402	e	2-F	4-F	5-F	Clorhidrato	370,5

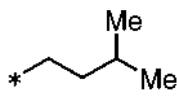
Las variables "a" a "e" en la Tabla 17 representan los siguientes grupos:



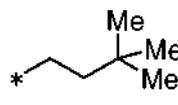
a



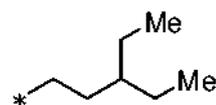
b



c



d



e

5

Ejemplo 375

Trifluoroacetato de 1-{1-(2,2-dimetilpropil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

10

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,92 (9H, s), 2,67 (3H, s), 3,73 (2H, s), 4,08 (2H, s), 5,01 (2H, s), 5,82 (1H, s), 7,08 (2H, m), 7,35 (2H, m), 9,39 (2H, s a).

Ejemplo 376

5 1-{5-[(2,4-Difluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,93 (9H, s), 1,92 (1H, s a), 2,46 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,69 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,60 (1H, s), 6,83-6,94 (2H, m), 7,40 (1H, m).

Ejemplo 377

10 1-{5-[(2-Cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,95 (9H, s), 2,47 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,73 (2H, s), 5,10 (2H, s), 5,59 (1H, s), 7,03 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,5, 6,0 Hz). 1H no detectado (NH)

Ejemplo 378

20 Trifluoroacetato de 1-{1-(2,2-dimetilpropil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (9H, s), 2,35 (3H, s), 2,71 (3H, s), 3,70 (2H, s), 4,11 (2H, s), 5,00 (2H, s), 5,87 (1H, s), 6,87-6,96 (2H, m), 7,30 (1H, m), 9,48 (2H, s).

Ejemplo 379

25 1-{1-(2,2-dimetilpropil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0,94 (9H, s), 2,33 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,71 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,97 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, m), 7,21 (1H, m). 1H no detectado (NH)

Ejemplo 380

35 1-{1-(2,2-Dimetilpropil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,93 (9H, s), 2,64 (3H, s), 3,74 (2H, s), 4,13 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,24 (1H, s), 7,00 (1H, m), 7,30 (1H, m), 9,88 (2H, s a).

Ejemplo 381

40 Clorhidrato de 1-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

45 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,72 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,73 (3H, t, J = 5,1 Hz), 4,10 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,31 (2H, s), 5,29 (2H, s), 6,67 (1H, s), 7,13 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,38-7,49 (2H, m), 10,22 (2H, s a).

Ejemplo 382

50 Clorhidrato de 1-{5-[(3-Fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,52 (1H, m), 1,65 (2H, c, J = 7,2 Hz), 2,62 (3H, s), 3,98 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,11 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,18 (1H, s), 7,03-7,18 (3H, m), 7,36 (1H, m), 9,82 (2H, s).

Ejemplo 383

55 1-{5-[(4-Fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

60 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,53 (1H, m), 1,63 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,92 (2H, t, J = 7,4 Hz), 5,01 (2H, s), 5,52 (1H, s), 7,08 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,36 (2H, m). 1H no detectado (NH)

Ejemplo 389

1-{5-[(2,4-Difluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

65 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,53 (1H, m), 1,63 (2H, m), 1,83 (1H, s a), 2,46 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,91 (2H, t, J = 7,4 Hz), 5,07 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,84-6,93 (2H, m), 7,40 (1H, m).

Ejemplo 390

Trifluoroacetato de 1-{5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,50 (1H, m), 1,62 (2H, dt, J = 6,8, 6,8 Hz), 2,66 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,07 (2H, s), 5,11 (2H, s), 5,84 (1H, s), 7,02 (1H, td, J = 8,3, 2,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 9,46 (2H, s a).

Ejemplo 391

10 1-{5-[(4-fluoro-2-metilbencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,53 (1H, m), 1,62 (2H, m), 1,85 (1H, s a), 2,37 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,90 (2H, t, J = 7,4 Hz), 5,00 (2H, s), 5,59 (1H, s), 6,87-6,96 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz).

15

Ejemplo 392

1-{5-[(2-fluoro-5-metilbencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,91 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,55 (1H, m), 1,64 (2H, dt, J = 6,8, 6,8 Hz), 1,75 (1H, s a), 2,35 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,93 (2H, t, J = 7,4 Hz), 5,08 (2H, s), 5,58 (1H, s), 6,97 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,10-7,14 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 7,0, 1,8 Hz).

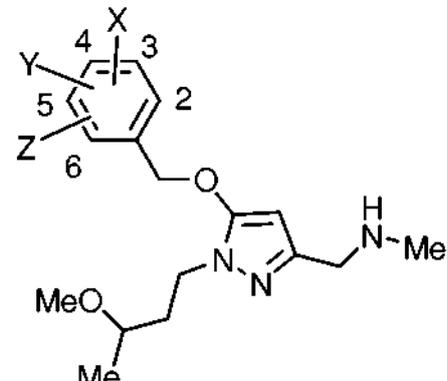
Ejemplos 403 a 406:

25

Los compuestos de los Ejemplos 403 a 406 como se muestran en la Tabla 18 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto del Ejemplo de referencia 77 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

30

[Tabla 18]



Ej.	X	Y	Z	Sal	EM obs [M+1]
403	H	H	H	Sal TFA	304,0
404	2-F	5-F	H	Sal TFA	339,9
405	2-F	5-Cl	H	Sal TFA	356,0
406	2-F	4-F	5-F	Base libre	358,0

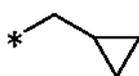
Ejemplos 407 a 426:

- 35 Los compuestos de los Ejemplos 407 a 426 como se muestran en la Tabla 19 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos de referencia 2, 3, 74 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

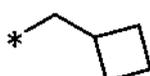
[Tabla 19]

Ej.	R	X	Y	Z	Sal	EM obs [M+1]
407	f	4-F	H	H	Sal TFA	289,9
408	f	2-F	4-F	H	Sal TFA	307,9
409	f	2-Cl	4-F	H	Sal TFA	323,9
410	f	2-Me	4-F	H	Sal TFA	303,9
411	f	4-F	5-Me	H	Sal TFA	304,0
412	f	2-F	4-F	5-F	Sal TFA	325,9
413	g	4-F	H	H	Base libre	304,5
414	^g	2-F	4-F	H	Clorhidrato	322,7
415	^g	2-Cl	4-F	H	Base libre	338,4
416	^g	2-Me	4-F	H	Clorhidrato	318,4
417	^g	2-F	5-Me	H	Clorhidrato	318,3
418	g	2-F	4-F	5-F	Sal TFA	340,4
419	h	4-F	H	H	Base libre	304,4
420	h	2-F	4-F	H	Clorhidrato	321,4
421	h	2-Cl	4-F	H	Sal TFA	338,4
422	h	2-Me	4-F	H	Sal TFA	318,4
423	h	2-F	5-F	H	Clorhidrato	322,5
424	h	2-F	5-Cl	H	Clorhidrato	338,4
425	h	2-F	5-Me	H	Clorhidrato	318,4
426	h	2-F	4-F	5-F	Sal TFA	340,4

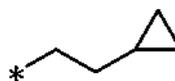
Las variables "f" a "h" en la tabla anterior representan los siguientes grupos:



f



g



h

5

Ejemplo 423

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: -0,02 (2H, m), 0,38 (2H, m), 0,60 (1H, m), 1,63 (2H, m), 2,63 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,11 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,17 (1H, s), 7,02-7,10 (2H, m), 7,21 (1H, m), 9,81 (2H, s a).

Ejemplo 424

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: -0,02 (2H, m), 0,38 (2H, m), 0,60 (1H, m), 1,63 (2H, m), 2,63 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,11 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, m), 7,42 (1H, m), 9,78 (2H, s a).

Ejemplo 425

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: -0,03 (2H, m), 0,36 (2H, m), 0,59 (1H, m), 1,64 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,66 (3H, s), 4,05 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,16 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, m), 7,23 (1H, m), 9,90 (2H, s a).

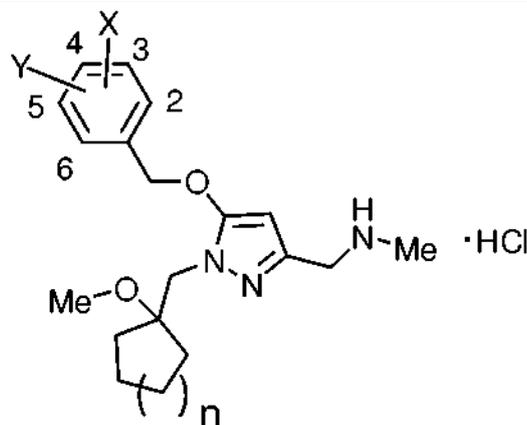
Ejemplo 426

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: -0,05 (2H, m), 0,38 (2H, m), 0,58 (1H, m), 1,62 (2H, m), 2,67 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,07 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,84 (1H, s), 6,99 (1H, td, J = 9,6, 6,4 Hz), 7,26 (1H, m), 9,48 (2H, s a).

Ejemplos 427 a 434:

Los compuestos de los Ejemplos 427 a 434 como se muestran en la Tabla 20 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos de referencia 69 y 70, y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

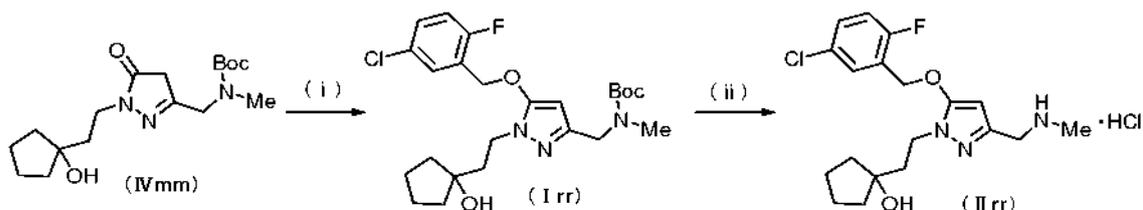
[Tabla 20]



Ej.	n	X	Y	EM obs [M+1]
427	1	2-Cl	4-F	382,3
428	1	2-F	5-F	366,3
429	1	2-F	4-Cl	382,3
430	2	H	H	344,4
431	2	2-F	4-F	380,5
432	2	2-Cl	4-F	396,3
433	2	2-F	5-F	380,5
434	2	2-F	5-Cl	396,3

Ejemplo 435

Clorhidrato de 1-(2-[5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-3-[(metilamino)-metil]-1H-pirazol-1-il]etil)ciclopentanol

**15 Etapa (i)**

A una solución del Compuesto (IVmm) en Ejemplo de referencia 79 (100 mg, 0,30 mmol) y carbonato de cesio (163 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo (1,2 ml) se le añadió 2-fluoro-5-clorocloruro de bencilo (70 µl, 0,44 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, la sal se retiró por filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:2) para dar el Compuesto (Irr) (53 mg, 37 %) en forma de un aceite incoloro.

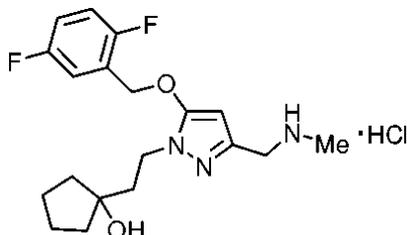
25 Etapa (ii)

A una solución del Compuesto (Irr) (21 mg, 0,044 mmol) en cloroformo (0,4 ml) se le añadió HCl 4 N-1,4-dioxano (0,6 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió éter dietílico al residuo concentrado, y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIrr) (16 mg, 87 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,80 (4H, m), 2,03 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,64 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,12 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, m), 7,43 (1H, m), 9,79 (2H, s a). 1H no detectado (OH)

Ejemplo 436

Clorhidrato de 1-(2-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-3-[(metilamino)metil]-1H-pirazol-1-il}etil)ciclopentanol



5

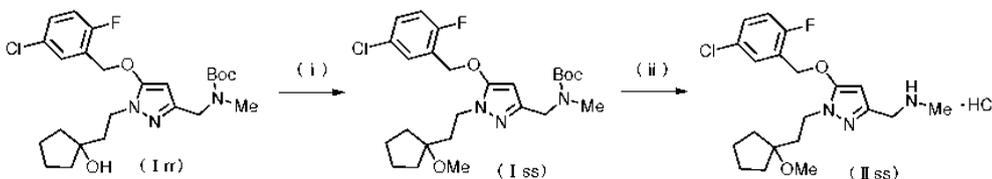
El compuesto anterior se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 435.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,78 (2H, m), 2,04 (2H, m), 2,33 (2H, m), 2,64 (3H, s), 4,09 (2H, s), 4,16 (2H, m), 5,14 (2H, s), 6,18 (1H, s), 7,03-7,09 (2H, d, m), 7,18 (1H, m), 9,81 (2H, s a). 1H no detectado (OH)

10

Ejemplo 437

Clorhidrato de 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-[2-(1-metoxiciclopentil)etil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



15

Etapa (i)

A una solución del Compuesto (Irr) en el Ejemplo 435 (38 mg, 0,079 mmol) en dimetilformamida (0,4 ml) se le añadió hidruro sódico (suspensión al 55 %, 12 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente. A la solución se le añadió adicionalmente yoduro de metilo (20 µl, 0,31 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla se le añadió KHSO₄ ac. al 5 %, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:2) para dar el Compuesto (Iss) (26 mg, 66 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

25

Etapa (ii)

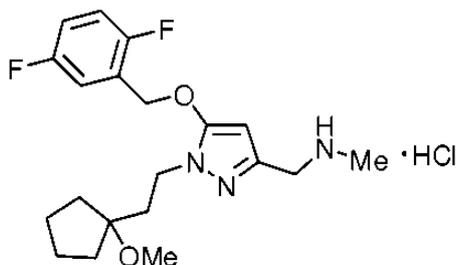
El Compuesto del título (IIss) se preparó de la misma manera que en la Etapa (V) del Ejemplo 1.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (2H, m), 1,55-1,74 (4H, m), 1,83 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,63 (3H, t, J = 5,0 Hz), 3,13 (3H, s), 4,01 (2H, m), 4,09 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,05 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 6,2, 2,4 Hz), 9,82 (2H, s a).

30

Ejemplo 438

Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-[2-(1-metoxiciclopentil)-etil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



El compuesto anterior se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 437.

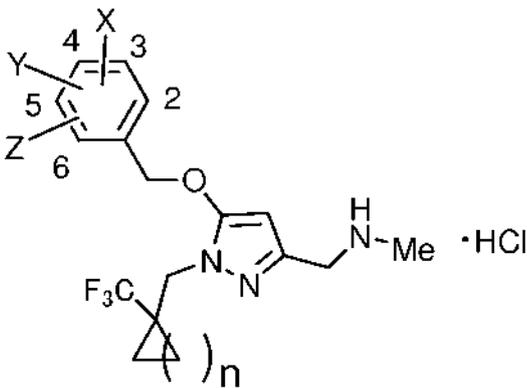
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,02 (2H, m), 2,62 (3H, t, J = 5,0 Hz), 3,12 (3H, s), 4,01 (2H, m), 4,09 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,00-7,11 (2H, dd, m), 7,18 (1H, m), 9,82 (2H, s a).

40

Ejemplos 439 a 449:

Los compuestos de los Ejemplos 439 a 449 como se muestran en la Tabla 21 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto of Ejemplos de referencia 80 a 82 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

[Tabla 21]



Ej.	n	X	Y	Z	Sal	EM obs [M+1]
439	1	H	H	H	Sal TFA	339,9
440	1	4-F	H	H	Sal TFA	358,0
441	i	2-F	5-F	H	Sal TFA	392,0
442	1	2-F	5-Cl	H	Sal TFA	376,0
443	1	2-F	4-F	5-F	Clorhidrato	394,0
444	2	2-F	5-Cl	H	Clorhidrato	406,0
445	3	H	H	H	Clorhidrato	368,2
446	3	4-F	H	H	Clorhidrato	386,4
447	3	2-F	5-F	H	Clorhidrato	404,6
448	3	2-F	5-Cl	H	Clorhidrato	420,2
449	3	2-F	4-F	5-F	Clorhidrato	422,3

Ejemplo 439

10

Trifluoroacetato de 1-[5-(benciloxi)-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]-metil]-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,82-0,91 (m, 2H), 0,97-1,10 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,32-7,48 (m, 5H), 9,56 (s a, 2H).

15

Ejemplo 440

Trifluoroacetato de 1-(5-[[4-fluorobencil]oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,82-0,92 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,6, 5,3 Hz, 2H), 9,51 (s a, 2H).

Ejemplo 441

25 Trifluoroacetato de 1-(5-[[2,5-tifluorobencil]oxi]-1-[[1-(trifluorometil)-ciclopropil]metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,83-0,93 (m, 2H), 0,97-1,06 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,81 (s, 1H), 6,99-7,19 (m, 3H), 9,51 (s a, 2H).

30

Ejemplo 442

Trifluoroacetato de 1-(5-[[5-cloro-2-fluorobencil]oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]-metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina

35

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,84-0,94 (m, 2H), 0,99-1,08 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,82 (s, 1H), 7,06 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 9,56 (s a, 2H).

Ejemplo 443

Clorhidrato de N-metil-1-(5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]-1H-pirazol-3-il)metanamina

- 5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,85-0,95 (m, 2H), 0,98-1,07 (m, 2H), 2,60 (t, J = 5,4 Hz, 3H), 4,09 (s a, 2H), 4,16 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,00 (dt, J = 9,5, 6,5 Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 1H), 9,84 (s a, 2H).

Ejemplo 444

- 10 Clorhidrato de N-metil-1-(5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]metil]-1H-pirazol-3-il)metanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,53-2,01 (m, 2H), 2,19-2,37 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,06 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32-7,41 (m, 2H), 9,83 (s a, 2H).

- 15 **Ejemplo 445**

Clorhidrato de 1-[5-(benciloxi)-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina

- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,36-1,77 (m, 4H), 1,80-2,08 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 4,09 (s, 4H), 5,09 (s, 2H), 6,09 (s, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 9,56 (s a, 2H).

Ejemplo 446

- 25 Clorhidrato de 1-(5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,36-1,77 (m, 4H), 1,79-2,05 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 3,96-4,19 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,09 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32-7,44 (m, 2H), 9,73 (s a, 2H).

- 30 **Ejemplo 447**

Clorhidrato de 1-(5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)-ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina

- 35 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39-1,73 (m, 4H), 1,80-2,07 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 4,09 (s, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,01-7,22 (m, 3H), 9,82 (s a, 2H).

Ejemplo 448

- 40 Clorhidrato de 1-(5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il)-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,38-1,71 (m, 4H), 1,78-2,03 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 4,09 (s, 4H), 5,12 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,06 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 9,73 (s a, 2H).

- 45 **Ejemplo 449**

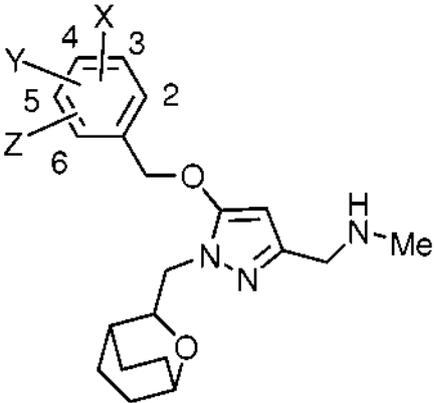
Clorhidrato de N-metil-1-(5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il)metanamina

- 50 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,40-1,73 (m, 4H), 1,81-2,01 (m, 4H), 2,61 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,88-7,08 (m, 2H), 9,78 (s a, 2H).

Ejemplos 450 a 453:

- 55 Los compuestos de los Ejemplos 450 a 453 como se muestran en la Tabla 22 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el compuesto del Ejemplo de referencia 11 y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

[Tabla 22]



Ej.	X	Y	Z	EM obs [M+1]
450	2-F	4-F	H	378,6
451	2-F	5-F	H	378,7
452	2-F	5-Cl	H	394,2
453	2-F	4-F	5-F	396,3

Ejemplo 450

5 1-{5-[(2,4-Difluorobencil)oxi]-1-(2-oxabicyclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,43-1,68 (6H, m), 1,87-2,05 (3H, m), 2,46 (3H, s a), 3,65 (2H, s a), 3,76 (1H, s a), 3,94 (1H, dd, J = 13,4, 7,0 Hz), 4,06-4,21 (2H, m), 5,08 (2H, s), 5,57 (1H, s), 6,81-6,95 (2H, m), 7,37-7,47 (1H, m).

10 Ejemplo 451

Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(2-oxabicyclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

15 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,48-1,81 (6H, m), 1,86-2,01 (3H, m), 2,70 (3H, s a), 3,71 (1H, s a), 4,00 (1H, dd, J = 17,3, 9,8 Hz), 4,07 (2H, s a), 4,12-4,22 (2H, m), 5,24 (2H, s), 5,90 (1H, s), 7,10-7,24 (2H, m), 7,28-7,35 (1H, m).

Ejemplo 452

20 1-{5-[(5-Cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2-oxabicyclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,49-1,78 (6H, m), 1,87-2,03 (3H, m), 2,71 (3H, s a), 3,72 (1H, s a), 4,00 (1H, dd, J = 17,6, 9,9 Hz), 4,06 (2H, s a), 4,11-4,22 (2H, m), 5,24 (2H, s), 5,89 (1H, s), 7,19 (1H, dd, J = 9,2, 9,2 Hz), 7,38-7,45 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J = 6,2, 2,6 Hz).

25 Ejemplo 453

Clorhidrato de N-metil-1-{1-(2-oxabicyclo[2,2,2]oct-3-ilmetil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina

30 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,47-1,80 (6H, m), 1,85-2,02 (3H, m), 2,71 (3H, s a), 3,70 (1H, s a), 3,98 (1H, dd, J = 17,3, 9,6 Hz), 4,06 (2H, s a), 4,10-4,21 (2H, m), 5,21 (2H, s), 5,90 (1H, s), 7,21-7,33 (1H, m), 7,48-7,58 (1H, m).

Ejemplos 454 a 469:

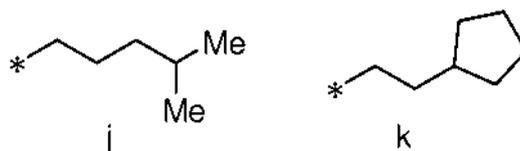
35 Los compuestos de los Ejemplos 454 a 469 como se muestran en la Tabla 23 se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos de referencia 33, 83 y 84, y un cloruro de bencilo o bromuro de bencilo correspondiente.

[Tabla 23]

Ej.	R	X	Y	Z	Sal	EM obs [M+1]
454	C	2-Cl	H	H	Clorhidrato	336,7
455	C	2-Me	H	H	Clorhidrato	316,5
456	C	3-F	H	H	Clorhidrato	320,5
457	C	2-F	5-F	H	Clorhidrato	338,4
458	C	2-Me	5-F	H	Base libre	334,6
459	C	2-F	5-MeO	H	Clorhidrato	350,8
460	C	2-F	4-F	5-F	Clorhidrato	356,3
461	J	2-F	5-F	H	Clorhidrato	352,7
462	J	2-F	5-Cl	H	Clorhidrato	368,1
463	J	2-F	5-MeO	H	Clorhidrato	364,6
464	J	2-F	4-F	5-F	Clorhidrato	370,4
465	k	2-F	4-F	H	Clorhidrato	364,5
466	k	2-F	5-Cl	H	Clorhidrato	380,4
467	k	2-Me	5-F	H	Clorhidrato	360,5
468	k	2-MeO	5-F	H	Base libre	376,6
469	k	2-F	4-F	5-F	Clorhidrato	382,4

La variable "c" en la Tabla 23 es la misma que como se define en la Tabla 17, y las variables "j" y "k" en la Tabla 23 representan los siguientes grupos:

5

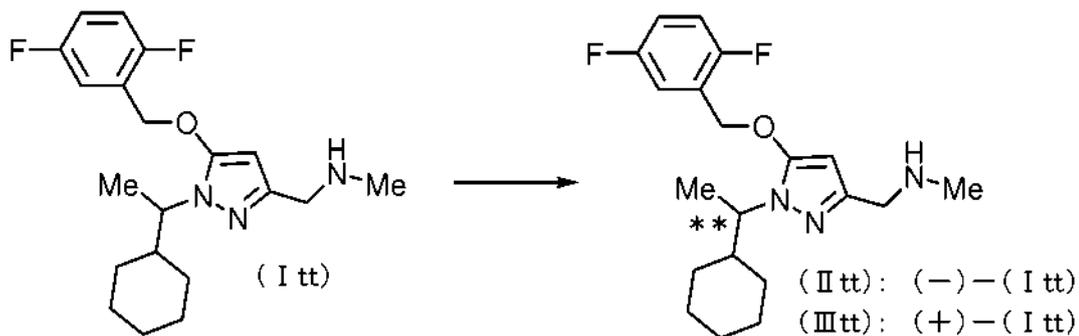


Ejemplo 470

10 (-)-1-{1-(1-Ciclohexyletil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

Ejemplo 471

15 (+)-1-{1-(1-Ciclohexyletil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



donde ** es un carbono asimétrico, y el compuesto que contiene significa una sustancia ópticamente activa.

El Compuesto (Iltt) en el Ejemplo 303 se purificó por cromatografía líquida en columna en las siguientes condiciones. El Compuesto (IIltt) eluyó en un tiempo de retención más corto y después el Compuesto (IIIltt) eluyó más tarde, que se dan ambos en forma de un aceite de color pardo claro. Las condiciones de la cromatografía líquida en columna son las siguientes:

Columna; CHIRALCEL (marca comercial) OZ-H 5 cm I.D. x 25 cm
Fase móvil; acetonitrilo : diisopropilamina = 100:0,1 (v/v)
Caudal; 47 ml/min
Temperatura; 30 °C
Longitud de onda UV detectada; 268 nm

Compuesto (IIltt) :

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,83 (1H, m), 0,96 (1H, m), 1,06-1,33 (4H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,57-1,90 (6H, m), 2,46 (3H, s), 3,66 (2H, s), 3,92-4,02 (1H, m), 5,09 (2H, s), 5,55 (1H, s), 6,98-7,17 (3H, m).

Rotación específica; [α]_D²⁶-17,3 (c. 1,47, CHCl₃)

Compuesto (IIIltt):

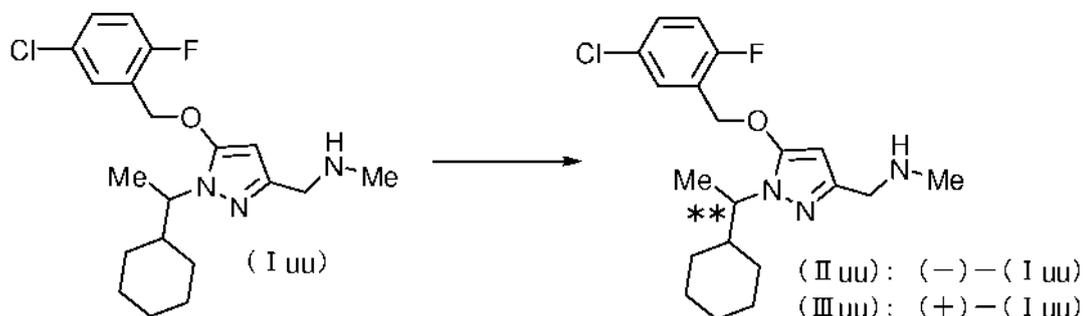
Rotación específica; [α]_D²⁶+19,2 (c. 1,03, CHCl₃)

Ejemplo 472

(-)-1-{5-[(5-Cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(1-ciclohexiletil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

Ejemplo 473

(+)-1-{5-[(5-Cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(1-ciclohexiletil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



donde ** es como se ha definido anteriormente.

El Compuesto (Iuu) en el Ejemplo 304 se purificó por cromatografía líquida en columna en las siguientes condiciones. El Compuesto (IIuu) eluyó en un tiempo de retención más corto y después el Compuesto (IIIuu) eluyó más tarde, que se dan ambos en forma de un aceite de color pardo claro. Las condiciones de la cromatografía líquida en columna son las siguientes:

Columna; CHIRALCEL (marca comercial) OZ-H, 5 cm I.D. x 25 cm
Fase móvil; acetonitrilo : diisopropilamina = 100:0,1 (v/v)
Caudal; 47 ml/min
Temperatura; 25 °C
Longitud de onda UV detectada; 272 nm

Compuesto (IIuu):

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,81 (1H, m), 0,96 (1H, m), 1,06-1,28 (4H, m), 1,41 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,48-1,90 (6H, m), 2,46 (3H, s), 3,65 (2H, s), 3,96 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,54 (1H, s), 7,05 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,29 (1H, m), 7,41 (1H, dd, J = 6,2, 2,8 Hz).

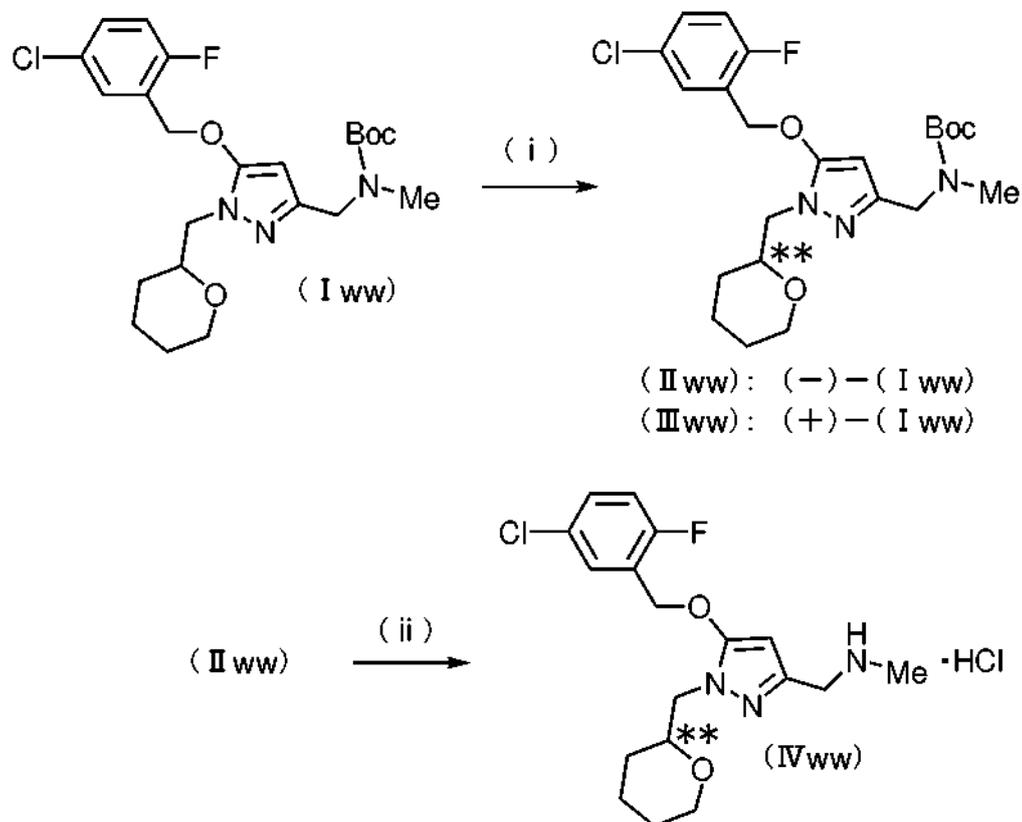
Rotación específica; [α]_D²⁶-13,1 (c. 1,13, CHCl₃)

Compuesto (IIIuu):

Rotación específica; [α]_D²⁶+11,6 (c. 2,04, CHCl₃)

Ejemplo 474

Clorhidrato de (-)-1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



5

donde ** es como se ha definido anteriormente.

Etapa (i)

10

El Compuesto (Iww) preparado de la misma manera que en los Ejemplos 92 a 114 se purificó por cromatografía líquida en columna. El Compuesto (IIww) eluyó en un tiempo de retención más corto y después el Compuesto (IIIww) eluyó más tarde, que se dan ambos en forma de un aceite de color pardo claro. Las condiciones de la cromatografía líquida en columna son las siguientes:

15

Columna; CHIRALCEL (marca comercial) OZ-H, 5 cm I.D. x 25 cm

Fase móvil; acetonitrilo

Caudal; 47 ml/min

Temperatura; 40 °C

20

Longitud de onda UV detectada; 271 nm

Compuesto (IIww):

Rotación específica; $[\alpha]_D^{26}$ -5,0 (c. 1,04, CHCl₃)

25

Compuesto (IIIww):

Rotación específica; $[\alpha]_D^{26}$ +3,7 (c. 1,07, CHCl₃)

30 Etapa (ii)

EL Compuesto (IVww) se preparó de la misma manera que en la Etapa (V) del Ejemplo 1 excepto que se usó el Compuesto (IIww).

35

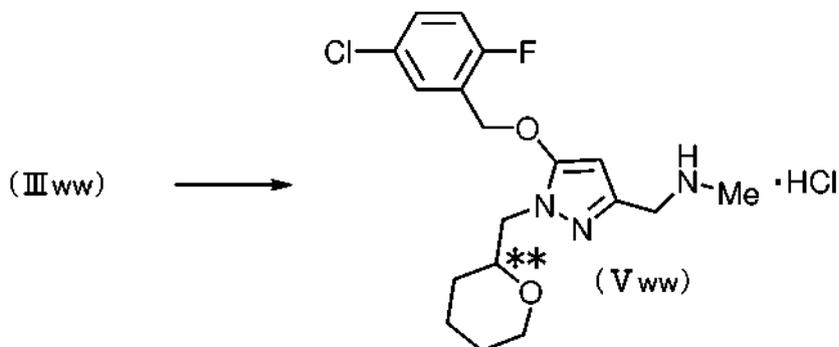
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,29 (1H, m), 1,43-1,67 (4H, m), 1,84 (1H, m), 2,62 (3H, s), 3,36 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,67 (1H, m), 3,88 (1H, dd, J = 14,1,4,4 Hz), 3,97 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,04 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 6,0, 2,5 Hz), 9,78 (2H, s a).

Rotación específica; $[\alpha]_D^{26}$ 6,6 (c. 1,21, CHCl₃)

Ejemplo 475

Clorhidrato de (+)-1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metiltanamina

5



donde ** es como se ha definido anteriormente.

10 El Compuesto (Vww) se preparó de la misma manera que en la Etapa (V) del Ejemplo 1 excepto que el Compuesto (IIIww).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,28 (1H, m), 1,41-1,65 (4H, m), 1,84 (1H, m), 2,61 (3H, s), 3,36 (1H, t, J = 11,1 Hz), 3,66 (1H, m), 3,88 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 3,97 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,09 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,04 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,29 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 6,1,2,6 Hz), 9,79 (2H, s a).

15 Rotación específica; [α]_D²⁶+6,0 (c. 1,14, CHCl₃)

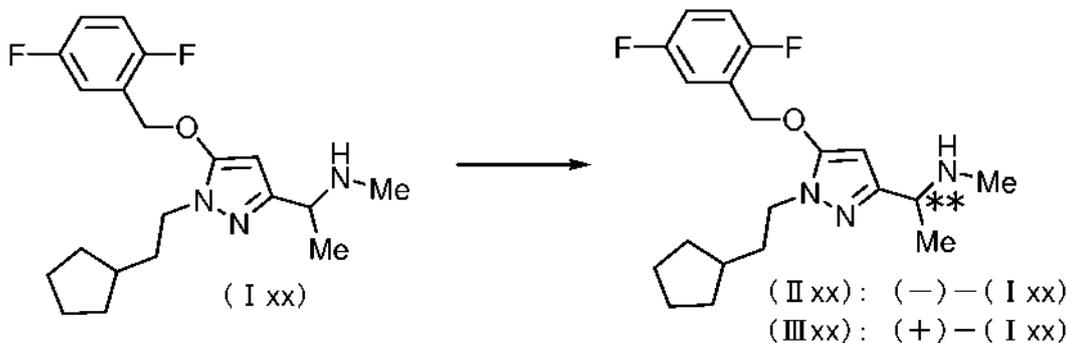
Ejemplo 476

(-)-1-{1-(2-Ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metiltanamina

20

Ejemplo 477

(+)-1-{1-(2-Ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metiltanamina



25

donde ** es como se ha definido anteriormente.

30 Una forma libre del Compuesto (Ixx) en el Ejemplo 315 se purificó por cromatografía líquida en columna en las siguientes condiciones. El Compuesto (Ixx) eluyó en un tiempo de retención más corto y después el Compuesto (II xx) eluyó más tarde, que se dan ambos en forma de un aceite de color pardo claro. Las condiciones de la cromatografía líquida en columna son las siguientes:

35 Columna; CHIRALPAK (marca comercial) AY-H, 5 cm I.D. x 25 cm

Fase móvil; n-hexano : etanol : dietilamina = 95:5:0,1 (v/v)

Caudal; 47 ml/min

Temperatura; 40 °C

Longitud de onda UV detectada; 268 nm

40 Compuesto (IIxx):

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,09 (2H, m), 1,35 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,44-1,63 (5H, m), 1,69-1,83 (5H, m), 2,37 (3H, s), 3,64 (1H, c, J = 6,7 Hz), 3,94 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,10 (2H, s), 5,52 (1H, s), 6,98-7,11 (2H, m), 7,15 (1H, m).

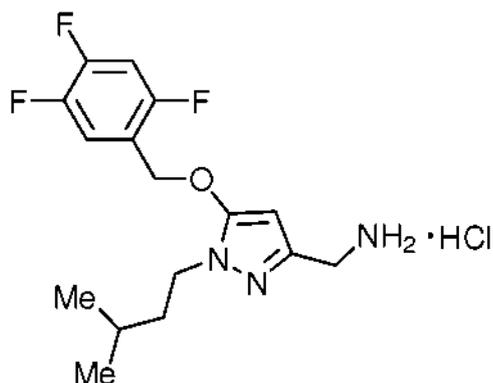
Rotación específica; $[\alpha]_D^{26} -25,4$ (c. 1,42, CHCl_3)

Compuesto (IIIxx):

5 Rotación específica; $[\alpha]_D^{26} +25,0$ (c. 1,60, CHCl_3)

Ejemplo 478

10 Clorhidrato de 1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina

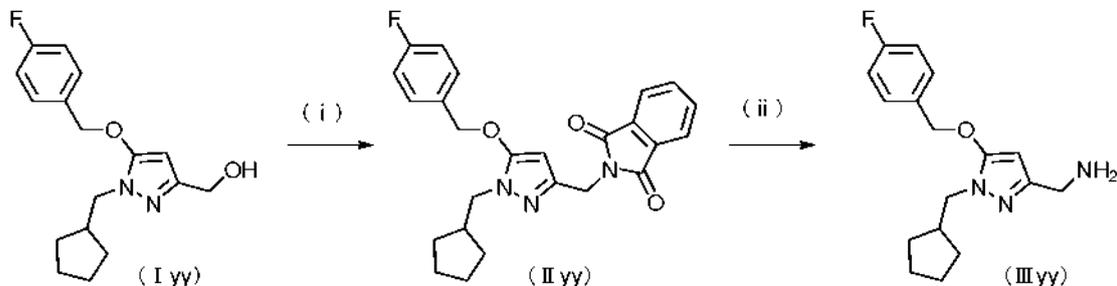


El compuesto del título se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 347.

15 RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,85 (6H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,42-1,52 (1H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 4,15 (2H, s a), 4,60 (2H, s a), 5,37 (2H, s a), 6,90-7,00 (2H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 9,06 (3H, s a).

Ejemplo 479

20 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina



Etapas (i)

25 A una solución del Compuesto (Iyy) preparada de la misma manera que en las Etapas (i) a (iii) del Ejemplo 1 (300 mg, 0,99 mmol), trifenilfosfina (310 mg, 1,2 mmol) y ftalimida (160 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió diisopropilazodicarboxilato (248 μl , 1,2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 3:1) para dar el Compuesto (IIyy) (550 mg).

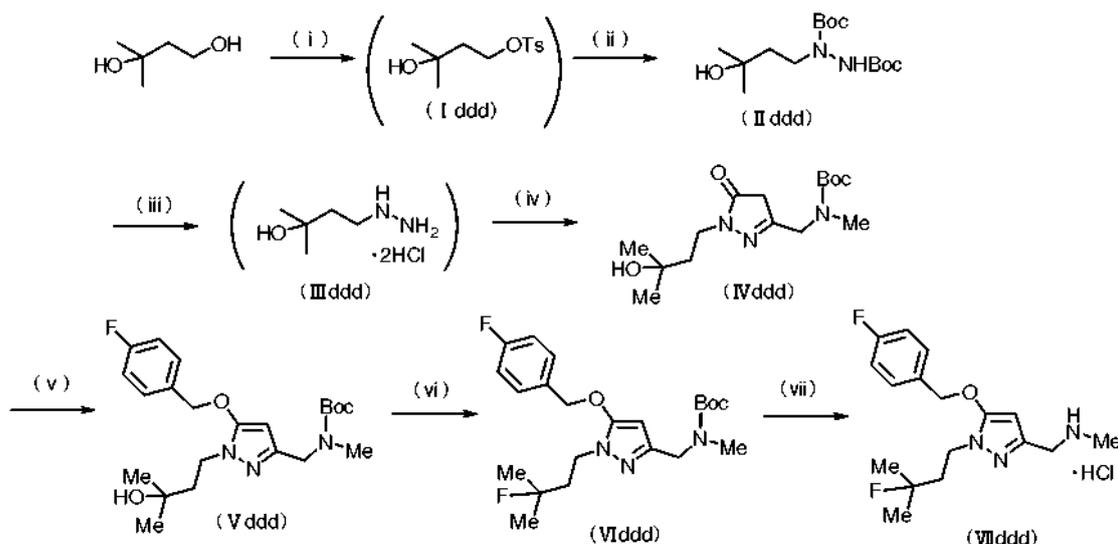
Etapas (ii)

35 Al Compuesto (IIyy) (550 mg, equivalente a 0,99 mmol) se le añadió metilamina (en metanol al 40 %, 5 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 30 minutos. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 10:1) para dar el Compuesto (IIIyy) (156 mg, 52 % en 2 etapas) en forma de un aceite de color pardo claro.

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,16-1,34 (m, 2H), 1,43-1,75 (m, 6H), 2,30-2,48 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 5,49 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 2H).

40 Ejemplo 480

Clorhidrato de 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



Etapas (i) a (ii)

- 5 A una solución de 3-metil-1,3-butanodiol (2,5 g, 24 mmol) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (3,08 g, 25 mmol) en diclorometano (96 ml) se le añadió gota a gota una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (4,80 g, 25 mmol) en diclorometano (32 ml) con refrigeración en un baño de agua y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. A la mezcla se le añadió adicionalmente trietilamina (3,3 ml, 24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 100 minutos. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y cloroformo (30 ml). La fase orgánica se lavó con
- 10 agua (50 ml x2) y salmuera (50 ml), y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del Compuesto (Iddd) (6,43 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 El Compuesto resultante (Iddd), hidrazinadicarboxilato de di-*tert*-butilo (5,57 g, 24 mmol) y carbonato de cesio (9,38 g, 29 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (24 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), la sal se retiró por filtración, al filtrado se le añadió acetato de etilo (100 ml), y el resultante se lavó con agua (40 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:1) para dar el Compuesto (IIddd) (3,40 g, 44 %) en forma de un aceite incoloro.
- 20

Etapas (iii) a (iv)

- 25 A una solución del Compuesto (IIddd) (3,40 g, 10,7 mmol) en metanol (11 ml) se le añadió HCl conc. (5,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El metanol se evaporó a presión reducida, se añadió tolueno al residuo concentrado, y el disolvente se evaporó a presión reducida (x 3) para dar un producto en bruto del Compuesto (IIIddd) (700 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 30 Se disolvieron el Compuesto resultante (IIIddd) y trietilamina (1,2 ml, 8,7 mmol) en etanol (7,3 ml), y la mezcla se agitó a 45 °C. A la mezcla se le añadió adicionalmente una solución del Compuesto (IIa) del Ejemplo de referencia 1 (863 mg, 3,3 mmol) en etanol (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió KHSO₄ ac. al 5 % se añadió a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano : acetato de etilo = 1:2 → acetato de etilo → cloroformo : metanol = 10:1) para dar el Compuesto (IVddd) (474 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 35

Etapas (V)

- 40 El Compuesto (Vddd) en forma de un aceite de color amarillo pálido preparó de la misma manera que en los Ejemplos 20 a 40 excepto que se usaron el Compuesto (IVddd) y 4-fluorocloruro de bencilo.

Etapas (vi)

- 45 A una solución del Compuesto (Vddd) (58 mg, 0,14 mmol) y DBU (62 µl, 0,41 mmol) en diclorometano (0,7 ml) se le añadió XtalFluor-E (marca comercial) (79 mg, 0,35 mmol) a la temperatura del hielo, y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura del hielo durante 20 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió NaHCO₃ ac. sat., la mezcla se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y el

disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por PTLC (n-hexano : acetato de etilo = 1:1) para dar el Compuesto (VIddd) (17 mg, 29 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapa (vii)

5 Compuesto (VIddd) se preparó de la misma manera que en la Etapa (V) del Ejemplo 1 excepto que se usó el Compuesto (VIddd).

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,35 (6H, d, J = 21,3 Hz), 2,06 (2H, dt, J = 19,5, 7,5 Hz), 2,61 (3H, s), 4,07 (4H, m), 5,06 (2H, s), 6,13 (1H, s), 7,08 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,38 (2H, m), 9,77 (2H, s a).

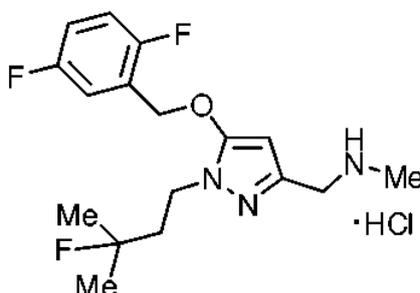
10 EM obs [M+1] : 324,6

Ejemplos 481 a 483:

15 Los compuestos de los Ejemplos 481 a 483 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 480.

Ejemplo 481

Clorhidrato de 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

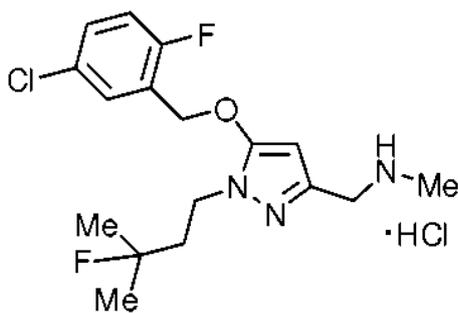


20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 (6H, d, J = 21,3 Hz), 2,08 (2H, dt, J = 19,5, 7,5 Hz), 2,62 (3H, s), 4,09 (4H, m), 5,13 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,06 (2H, m), 7,16 (1H, m), 9,80 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 342,3

25 **Ejemplo 482**

Clorhidrato de 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metil-butil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

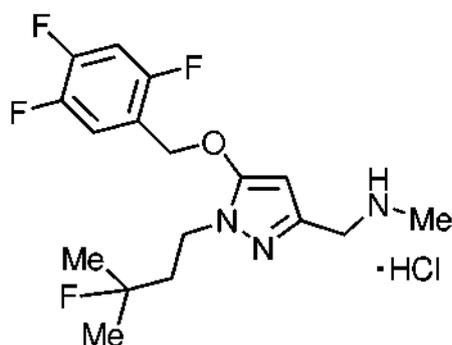


30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 (6H, d, J = 21,5 Hz), 2,09 (2H, dt, J = 19,5, 7,7 Hz), 2,62 (3H, s), 4,09 (4H, m), 5,12 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, m), 7,44 (1H, m), 9,80 (2H, s a).

EM obs [M+1]: 358,2

35 **Ejemplo 483**

Clorhidrato de 1-{1-(3-fluoro-3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

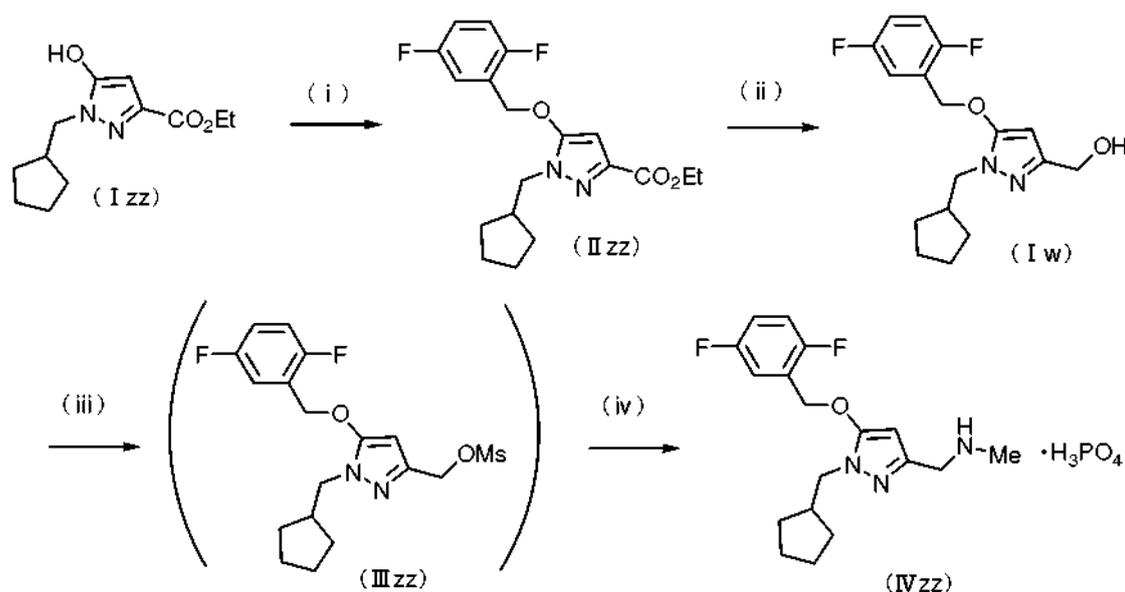


RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,36 (6H, d, $J = 21,5$ Hz), 2,08 (2H, dt, $J = 19,8, 7,7$ Hz), 2,63 (3H, s), 4,08 (4H, m), 5,10 (2H, s), 6,15 (1H, s), 6,98 (1H, m), 7,31 (1H, m), 9,69 (2H, s a).

5 EM obs $[\text{M}+1]$: 360,3

Ejemplo 484

10 Monofosfato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



Etapa (i)

15 A una solución del Compuesto (Izz) del Ejemplo de referencia 85 (48,0 g, 200 mmol) y K_2CO_3 (41,8 g, 300 mmol) en dimetilformamida (192 g) se le añadió gota a gota 2,5-difluorocloruro de bencilo (36,0 g, 220 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La sal resultante se retiró por filtración y se lavó con dimetilformamida (48 g). A 73,3 g (es decir, un cuarto) del filtrado resultante (293 g en total) se le añadió gota a gota agua (180 g) a 35 °C durante 1 hora, y la mezcla se agitó durante 1 hora en las mismas condiciones
20 y después se agitó durante 1 hora con refrigeración a 15 °C. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con un disolvente mezcla de dimetilformamida (8,4 g) y agua (25 g), se lavó adicionalmente con 2-propanol (15,6 g x2), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto (Izz) (16,6 g, 90 %).

Etapa (ii)

25 A una suspensión del Compuesto (IIzz) (35,0 g, 100 mmol) y borohidruro sódico (7,99 g, 210 mmol) en tetrahidrofurano (175 g) se le añadió gota a gota metanol (30,8 g) de 35 °C a 45 °C durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió tolueno (262,5 g) a la misma. A la mezcla se le añadió gota a gota HCl al 3,6 % (262,5 g) durante 15 minutos con el mantenimiento de la temperatura por debajo de 40 °C. La fase orgánica se lavó con agua (262,5 g x2) y se concentró a presión reducida
30 para dar un producto en bruto del Compuesto (Iw) (32,1 g).

Etapas (iii) a (iv)

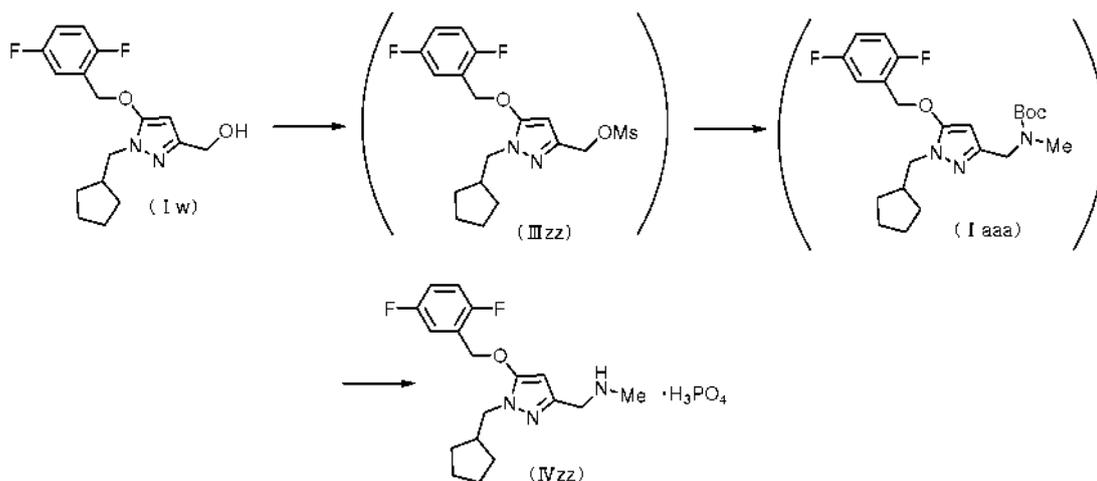
A una solución del Compuesto (Iw) (5,00 g, 15,5 mmol) y trietilamina (2,35 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (45,5 g) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,13 g, 18,6 mmol) con el mantenimiento de la temperatura por debajo de 10 °C, y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 5 °C durante 1 hora y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración para dar una solución del Compuesto (IIIzz), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución al 40 % de metanol de metilamina (36 g) se le añadió gota a gota la solución del Compuesto (IIIzz) a la temperatura del hielo durante 30 minutos, y la mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 1 hora. A la mezcla se le añadieron tolueno (50 g) y agua (40 g), la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado (5,09 g) se le añadieron 2-propanol (39 g) y ácido fosfórico (75 %, 2,10 g), la mezcla se calentó a 80 °C, el sólido se disolvió, y la solución se agitó de 60 °C a 65 °C. Después de que un sólido precipitará, el resultante se agitó de 60 °C a 65 °C durante 1 hora. La solución se enfrió a 3 °C durante 6 horas y se agitó a 3 °C durante 7 horas. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con 2-propanol frío (5 g), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IVzz) (4,81 g, 72 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,07-1,30 (m, 2H), 1,35-1,64 (m, 6H), 2,15-2,32 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,96 (s, 4H), 7,22-7,51 (m, 3H).

Ejemplo 485

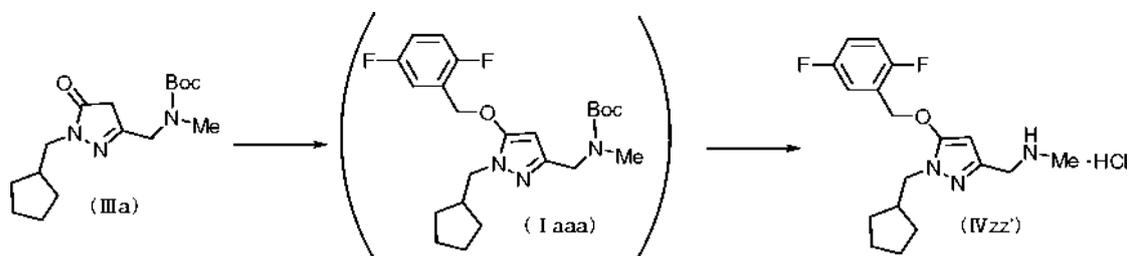
Monofosfato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



A una solución del Compuesto (Iw) en el Ejemplo 480 (7,00 g, 21,7 mmol) y trietilamina (2,64 g, 36,0 mmol) en tetrahidrofurano (28 g) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (2,99 g, 26,1 mmol) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 5 °C durante 1 hora, se diluyó con tetrahidrofurano (8,4 g), y se calentó lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración, y el filtrado se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una suspensión de t-butoxido potásico (4,39 g, 39,1 mmol) en tetrahidrofurano (28 g) se le añadió gota a gota N-Boc-metilamina (5,70 g, 43,5 mmol) a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la solución se le añadió gota a gota el filtrado anteriormente obtenido con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 15 °C durante 40 minutos, y la mezcla de reacción se agitó por debajo de 15 °C durante 1 hora. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadió gota a gota conc. HCl (36 %, 21 g) a temperatura ambiente durante 5 minutos, y la solución mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre NaOH ac. al 27 % (11,9 g) y tolueno (17,5 g). La fase orgánica se lavó con agua (31,5 g), y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado (7,86 g) se le añadió tolueno para ajustar el peso total a 32,5 g. A la mezcla se le añadió adicionalmente 2-propanol (63 g). La solución mezcla se calentó a 50 °C, y a la solución se le añadió gota a gota una solución de ácido fosfórico (85 %, 2,58 g) en 2-propanol (9,10 g) a 50 °C durante 3 minutos (1,17 g del total). A la mezcla se le añadieron cristales de siembra del compuesto del título (40 mg) a 50 °C, y los 10,52 g restantes de la solución anteriormente mencionada se añadieron gota a gota a la misma durante 1 hora. La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 minutos, se enfrió en una tasa de 20 °C/hora, y se agitó a 5 °C durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó dos veces con una solución mezcla de tolueno frío (4 g) y 2-propanol (12 g), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IVzz) (7,76 g, 83 %) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 486

Clorhidrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina

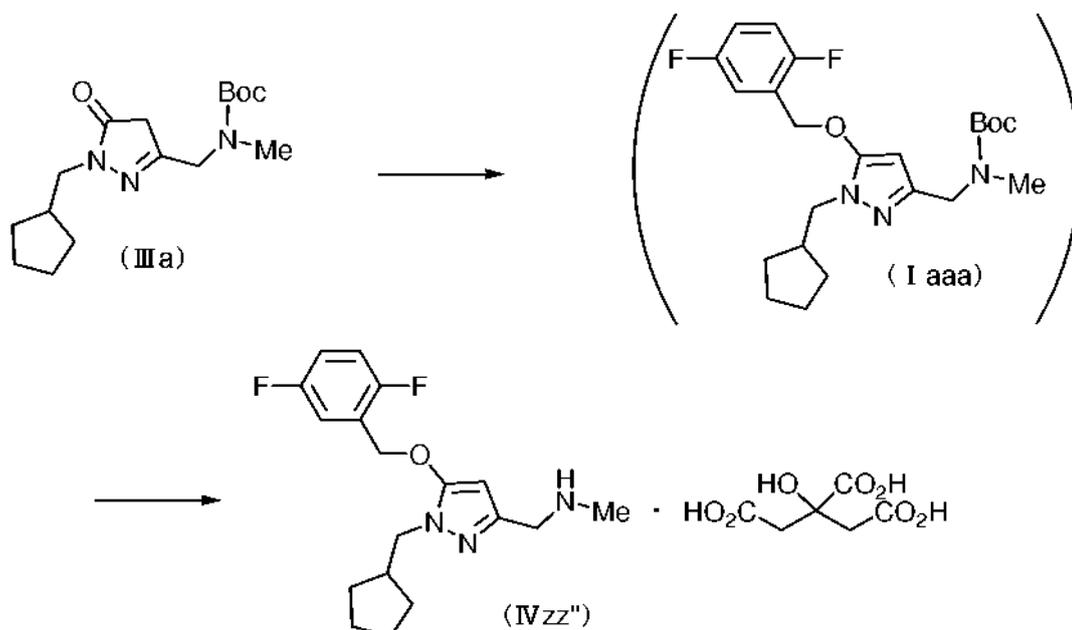


5

A una solución de una mezcla del Compuesto (IIIa) en Ejemplo de referencia 1 (108 g, 349 mmol) y carbonato de cesio (171 g, 524 mmol) en dimetilformamida (1081 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2,5-difluorocloruro de bencilo (68,1 g, 419 mmol) en dimetilformamida (81 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se añadió agua (1729 ml) a la misma con enfriamiento con hielo, y a la mezcla se le añadió adicionalmente tolueno (2579 ml). La fase orgánica se lavó con agua (562 ml) y el tolueno se evaporó a presión reducida para dar un residuo concentrado (146 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo (146 g) se disolvió en metanol (394 ml), se añadió HCl conc. (36 %, 120 g) a la solución, a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió 2-propanol (394 ml) al residuo concentrado, y el disolvente se evaporó a presión reducida (x 3) para dar un residuo concentrado (182 g) en forma de un sólido de color pardo claro. Al residuo se le añadió 2-propanol (591 ml). Después de disolverse el sólido, se añadió gota a gota n-hexano (1183 ml) a la solución a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después con enfriamiento con hielo durante 3 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de 2-propanol frío (31 ml) y n-hexano frío (92 ml), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IVzz') (68,7 g, 53 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

Ejemplo 487

25 Monocitrato de 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina



A una solución de una mezcla del Compuesto (IIIa) en el Ejemplo de referencia 1 (10 g, 32 mmol) y carbonato de cesio (15,8 g, 48,5 mmol) en dimetilformamida (27 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2,5-difluorocloruro de bencilo (6,31 g, 38,8 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, y a la mezcla se le añadieron agua (64 ml) y más tolueno (96 ml). La fase orgánica se lavó con agua (32 ml), el tolueno se evaporó a presión reducida, se añadió metanol (20 ml) a la misma, y el disolvente se evaporó a presión reducida (x 3) para dar un producto en bruto del Compuesto (Iaaa) (14,8 g) en forma de un aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

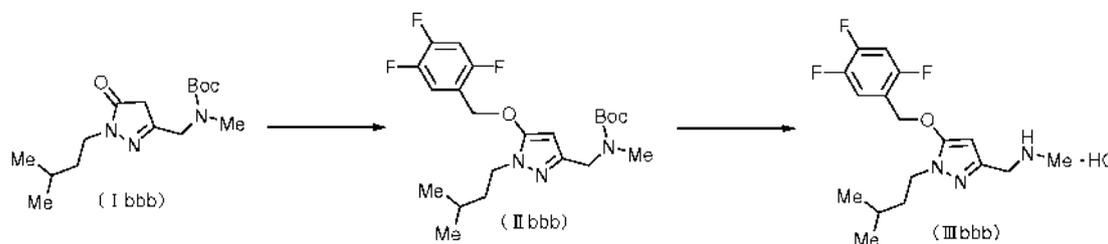
35

El Compuesto resultante (laaa) se disolvió en metanol (32 ml), se añadió HCl conc. (36 %, 9,8 g) a la solución, a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida, y la mezcla se repartió entre bicarbonato potásico ac. al 20 % (25 ml) y tolueno (80 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), el disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió 2-propanol (20 ml) a la misma, y el disolvente se evaporó a presión reducida (x 2) para dar una base libre del compuesto (14,5 g). Una cantidad media del compuesto (equivalente a 16,2 mmol) y ácido cítrico anhidro (3,10 g, 16,2 mmol) se añadieron a 2-propanol (83 ml), y la mezcla se calentó a aproximadamente 80 °C. Después de disolverse el sólido, la solución se enfrió a 50 °C, se añadieron cristales de siembra del Compuesto del título (IVzz") (5 mg) a la solución, y la mezcla se agitó durante 2 horas a aproximadamente 45 °C y después se agitó durante una noche con enfriamiento lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con hielo durante 2 horas, y el precipitado se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IVzz") (6,17 g, 72 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,17-1,35 (m, 2H), 1,46-1,69 (m, 6H), 2,29-2,47 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,72 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,06 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,09-7,32 (m, 3H).

Ejemplo 488

Clorhidrato de N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina

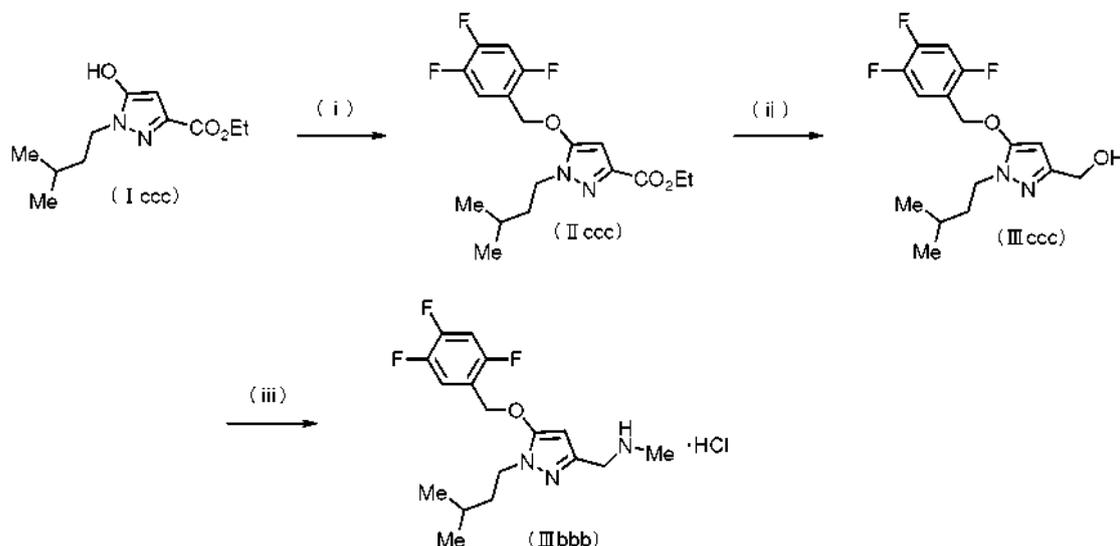


A una solución del Compuesto del título (Ibbb) del Ejemplo de referencia 24 (11,9 g, 40 mmol) y carbonato de cesio (1,95 g, 60 mmol) en dimetilformamida (123 ml) se añadió 2,4,5-trifluorocloruro de bencilo (8,70 g, 48 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se repartió entre agua (190 ml) y tolueno (190 ml), la fase orgánica se lavó con agua (62 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al resultante se le añadió tolueno (39 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al resultante se le añadió metanol (39 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida (x 2) para dar un producto en bruto del Compuesto (IIbbb) (18,0 g) en forma de un aceite de color pardo (es decir un residuo concentrado), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El residuo se disolvió en metanol (38 ml), se añadió HCl conc. (11,7 g) a 50 °C, la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (40 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida (x 2). Al resultante se le añadió más 2-propanol (20 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el residuo concentrado (17,1 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Al residuo se le añadió 2-propanol (57 ml), la mezcla se calentó a 50 °C, el sólido se disolvió, y la solución se enfrió lentamente a aproximadamente 30 °C. Después de precipitarse un sólido, se añadió gota a gota n-hexano (114 ml) a la misma de 25 °C a 30 °C durante 1 hora. La mezcla se agitó de 25 °C a 30 °C durante 30 minutos, se enfrió a 5 °C durante 1 hora, y se agitó a la temperatura del hielo durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de 2-propanol frío y n-hexano (1:5, 12 ml), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto (IIIbbb) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 489

Clorhidrato de N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina



5

Etapa (i)

10 A una solución de una mezcla del Compuesto (Iccc) en el Ejemplo de referencia 87 (5,00 g, 22 mmol) y K_2CO_3 (4,58 g, 33 mmol) en dimetilformamida (22 ml) se le añadió 2,4,5-trifluorocloruro de bencilo (4,79 g, 26,5 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La sal se retiró por filtración y se lavó con dimetilformamida (15 ml). El filtrado se añadió gota a gota a agua (111 ml) a 40 °C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora, se enfrió a 6 °C durante 2 horas, y se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, y se lavó posteriormente con una solución mezcla de dimetilformamida fría y agua (1:3, 10 ml), 2-propanol frío (10 ml) y después n-hexano (20 ml). El resultante se secó a presión reducida para dar el Compuesto (IIccc) (6,56 g, 80 %) en forma de un polvo de color pardo claro.

Etapa (ii)

20 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (768 mg, 20 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió gota a gota una solución del compuesto anteriormente mencionado (5,00 g, 13,5 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 15 °C durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 1 hora. A la mezcla se le añadió posteriormente agua (0,77 ml), NaOH al 15 % (0,77 ml) y después agua (2,31 ml). El precipitado se retiró por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida, al residuo concentrado (4,22 g) se le añadió tolueno (15 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida (x 2). Al residuo concentrado se le añadieron tolueno (25 ml) y n-hexano (45 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora a 40 °C (temperatura interna) y se formó un precipitado. El resultante se enfrió a la temperatura del hielo durante 2 horas y se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de tolueno y n-hexano (1:4, 4 ml), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto (I lccc) (3,76 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

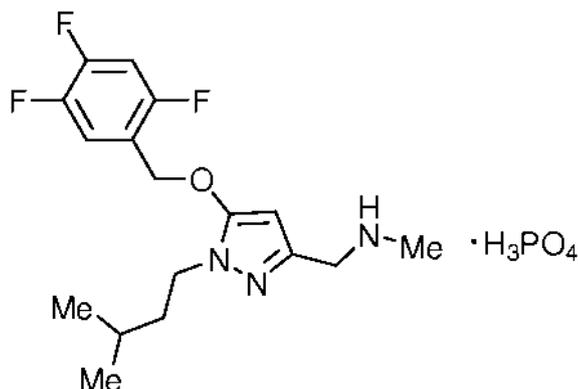
Etapa (iii)

35 A una solución del Compuesto (II lccc) (5,00 g, 15 mmol) y trietilamina (2,54 ml, 18 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,3 ml, 16,8 mmol) con el mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 15 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas lentamente con calentamiento a temperatura ambiente. La sal se retiró por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (5 ml, x2). Al filtrado resultante se le añadió gota a gota metil-amina al 40 %/metanol (40 ml) de 5 °C a 8 °C durante 15 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A la mezcla se le añadieron tolueno (40 ml) y agua (30 ml), la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (15 ml), y la mezcla se concentró a presión reducida (x 2). El residuo concentrado (5,54 g) se disolvió en 2-propanol (15 ml), a la solución se le añadió HCl conc. al 36 % (3,08 g, 30,5 mmol) a temperatura ambiente, y el disolvente se evaporó a presión reducida. Al residuo concentrado se le añadió 2-propanol (15 ml), y el disolvente se concentró a presión reducida (x 2). Al residuo concentrado (6,16 g) se le añadió 2-propanol (20 ml), el resultante se calentó a 50 °C (temperatura interna), y el sólido se disolvió. La solución se enfrió a 35 °C para formar un precipitado, y se añadió gota a gota n-hexano (40 ml) a la misma durante 1 hora a aproximadamente 35 °C (temperatura interna). La mezcla se agitó a 35 °C durante 1 hora, se enfrió a 5 °C (temperatura interna) durante 2 horas, y se agitó en las mismas condiciones

durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de 2-propanol frío y n-hexano (1:4, 5 ml), y se secó a presión reducida para dar el Compuesto del título (IIIbbb) (3,22 g, 56 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

5 Ejemplo 490

Monofosfato de N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina



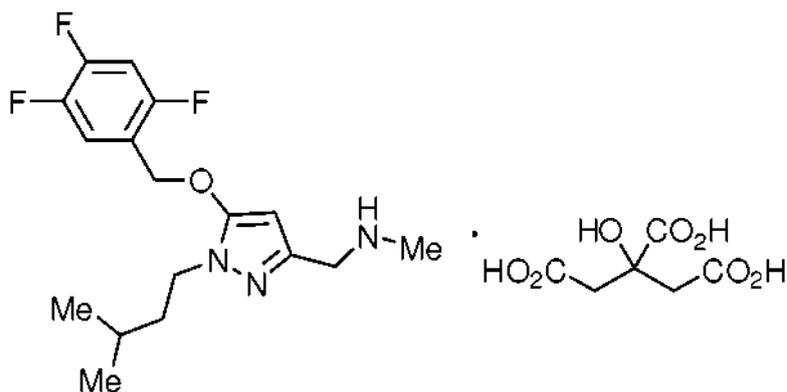
10 Al Compuesto (IIIbbb) en el Ejemplo 488 (3,6 g, 9,5 mmol) se le añadió K_2CO_3 ac. al 10 % (50 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo : metanol = 10:1) para dar una base libre del Compuesto (IIIbbb) (3,02 g) en forma de un aceite de color pardo claro. Una solución de una mezcla de la base libre del Compuesto (IIIbbb) (200 mg, 0,59 mmol) y ácido fosfórico (75 %, 77 mg, 0,59 mmol) en 2-propanol (2 ml) se agitó a 80 °C durante 30 minutos, y después se agitó lentamente con enfriamiento a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (219 mg, 84 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

15 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,82 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,38-1,42 (1H, m), 1,49 (2H, dt, J = 7,1 Hz, J = 7,1 Hz), 2,37 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,83 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,14 (2H, s), 5,93 (1H, s), 6,13 (4H, a), 7,62-7,69 (1H, m), 7,74-7,78 (1H, m).

20

Ejemplo 491

25 Monocitrato de N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina



30 A una base libre del Compuesto (IIIbbb) preparada de la misma manera que en el Ejemplo 490 (equivalente a 1,0 mmol) se le añadieron una solución de ácido cítrico monohidrato (210 mg, 1,0 mmol) en agua (1,5 ml), y se añadió adicionalmente y se añadió adicionalmente 2-propanol (20 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida (x 2) para dar un residuo concentrado (546 mg). Al residuo se le añadió 2-propanol (4 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C. Después de disolverse el sólido, la solución se enfrió lentamente a temperatura ambiente. A la solución se le añadió gota a gota n-hexano (8 ml) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la temperatura del hielo durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una solución mezcla de n-hexano frío/2-propanol (2:1,5 ml) y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (325 mg) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

35 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 0,83 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,38-1,45 (1H, m), 1,51 (2H, dt, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz), 2,44-2,56 (7H, m), 3,31 (4H, a), 3,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,96 (2H, s), 5,17 (2H, s), 5,89 (1H, s), 7,63-7,77 (2H, m), 10,62 (1H, a).

40

Ejemplo de ensayo 1: Ensayo de unión de [3H] Citalopram para evaluar la acción inhibitoria de la recaptación de serotonina humana.1-1Preparación de las células y preparaciones de membrana

En el experimento, el transportador de serotonina humano (h-SERT, *human serotonin transporter*) se expresó en células CHO (h-SERT/CHO). Las células se incubaron con F12 que contenía SBF al 10 %, 500 µg/ml de geneticina y 100 U/ml de penicilina-100 µg/ml de estreptomycin (todo fabricado por Sigma Aldrich) en un incubador que contenía CO₂ al 5 %; se despegaron y se recogieron usando un tampón SERT [Tris-HCl de 50 mmol/l que comprendía 120 mmol/l de NaCl y 5 mmol/l de KCl= (pH= 7,4)]; se homogeneizaron con un homogeneizador fabricado por Teflon (marca comercial); y se centrifugaron (50.000 x g, 30 min, 4 °C). El precipitado se suspendió de nuevo en la cantidad apropiada de tampón SERT (para dar una preparación de membrana), y se almacenó a -80 °C hasta su uso. La cantidad de proteína en la preparación de membrana se ensayó mediante Dye Reagent Concentrate (fabricado por BIO-RAD), usando seroalbúmina bovina (fabricada por Sigma Aldrich) como patrón.

1-2. Ensayo de unión de h-SERT

La unión de [³H]citalopram se determinó de acuerdo con el método divulgado por Owens M. J. et al., J. Pharm. Exp. Ther., 283, 1305-1322 (1997). Específicamente, se prepararon en total 200 µl de una disolución mezclando 50 µl de [3H] citalopram (fabricado por GE Healthcare) diluido con un tampón SERT (concentración final: alrededor de 2 nmol/l), 149 µl de la preparación de membrana de h-SERT/CHO (cantidad de proteína: 40 µg/pocillo), y 1 µl del fármaco del ensayo disuelto en dimetilsulfóxido. La solución se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 60 minutos, y, después, se filtró rápidamente por succión a presión reducida a través de un filtro de fibra de vidrio recubierto con polietilimina ac. al 0,05 %. El filtro de fibra de vidrio se lavó dos veces con 250 µl del tampón SERT, se colocó en un vial de plástico que contenía 4 ml de un centelleador líquido (ACS-II, fabricado por Amersham), o Ecoscint A (fabricado por National Diagnostics), y la radiactividad restante del papel de filtro se ensayó con un contador de centelleo de líquidos. La unión no específica de [3H]citalopram se definió como una cantidad de unión en presencia de 1 µmol/l de clomipramina (fabricada por Sigma Aldrich). El valor IC₅₀ se calculó de acuerdo con el análisis de Hill [véase, Hill A. V., J. Physiol., 40, 190-200 (1910)], y la constante de inhibición de la unión (Ki) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Constante de inhibición de la unión (Ki)} = \text{IC}_{50} / (1 + S/\text{Kd})$$

en la que S es una concentración del [³H]citalopram añadido, y Kd es una constante de disociación de la unión del [3H]citalopram que se calculó a partir del ensayo de saturación de la unión usando la misma membrana celular. Un valor de Ki menor (es decir, una constante de inhibición de la unión de h-SERT menor) significa que el fármaco del ensayo tiene una acción inhibitoria de la recaptación de serotonina humana más fuerte.

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de unión de [³H]mesulergina para evaluar la afinidad por el receptor 5-HT_{2C} humano2-1. Preparación de las células y preparaciones de membrana

En el experimento, el receptor 2C de serotonina humana (h-5-HT_{2C}) se expresó en células CHO (h-5-HT_{2C}/CHO). Las células se incubaron con UltraCHO Lipuid (nombre comercial) (fabricado por BioWhittaker) que contenía SBF al 1 %, 400 µg/ml de geneticina, 100 U/ml de penicilina-100 µg/ml de estreptomycin (todo fabricado por Sigma Aldrich) y 250 µg/ml de zeocina (fabricada por InvivoGen) en un incubador que contenía CO₂ al 5 %; se despegaron y se recogieron usando Tris-HCl de 50 mmol/l (pH= 7,4); se homogeneizaron con un homogeneizador fabricado por Teflon (marca comercial); y se centrifugaron (48.000 x g, 25 min, 4°C). El precipitado se suspendió de nuevo en la cantidad apropiada de tampón Tris-HCl de 50 mmol/l (para dar una preparación de membrana), y se almacenó a -80 °C hasta su uso. La cantidad de proteína en la preparación de membrana se ensayó mediante Dye Reagent Concentrate (fabricado por BIO-RAD), usando seroalbúmina bovina (fabricada por Sigma Aldrich) como patrón.

2-2. Ensayo de la unión al receptor 5-HT_{2C}

Se prepararon en total 200 µl de una disolución mezclando 50 µl de [³H]mesulergina (fabricada por GE Healthcare) diluida con un Tris-HCl de 50 mmol/l (concentración final: alrededor de 2 nmol/l), 149 µl de la preparación de membrana de h-5-HT_{2C}/CHO (cantidad de proteína: 20 µg/pocillo), y 1 µl del fármaco del ensayo disuelto en dimetilsulfóxido. La solución se dejó reaccionar a 37 °C durante 30 minutos, y después se filtró rápidamente por succión a presión reducida a través de un filtro de fibra de vidrio recubierto con seroalbúmina bovina ac. al 1 %. El filtro de fibra de vidrio se lavó dos veces con 250 µl de Tris-HCl de 50 mmol/l (pH= 7,4), se colocó en un vial de plástico que contenía 4 ml de un centelleador líquido (ACS-II, fabricado por Amersham), o Ecoscint A (fabricado por National Diagnostics), y la radiactividad restante del papel de filtro se ensayó con un contador de centelleo de líquidos. La unión no específica de [³H]mesulergina se definió como una cantidad de unión en presencia de 10 µmol/l de SB206553 (fabricado por Sigma Aldrich). El valor IC₅₀ se calculó de acuerdo con el análisis de Hill, y la constante de inhibición de la unión (Ki) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Constante de inhibición de la unión (K}_i\text{)} = \text{IC}_{50} / (1 + \text{S} / \text{K}_d)$$

en la que S es una concentración de la [³H]mesulergina añadida, y K_d es una constante de disociación de la unión de [³H]mesulergina que se calculó a partir de un ensayo de saturación de la unión usando la misma membrana celular. Un valor de K_i menor (es decir, una constante de inhibición menor de la unión de 5-HT_{2C}) significa que el fármaco del ensayo tiene una afinidad por la recaptación de serotonina humana mayor.

Ejemplo de ensayo 3: Ensayo de la acción agonista del receptor 5-HT_{2C}

3-1. Las células y la inoculación de las mismas

En el experimento, el receptor 2C de serotonina humano (h-5-HT_{2C}) se expresó en células CHO (h-5-HT_{2C}/CHO). Las células se incubaron con UltraCHO Lipuid (nombre comercial) (fabricado por BioWhittaker) que contenía SBF al 1 %, 400 µg/ml de geneticina, 100 U/ml de penicilina-100 µg/ml de estreptomycin (todo fabricado por Sigma Aldrich) y 250 µg/ml de zeocina (fabricada por InvivoGen) en un incubador que contenía CO₂ al 5 %. El día anterior al del uso de las células, se despegaron y se recogieron usando solución de tripsina de 250 µg/ml (fabricada por Nacalai Tesque), después se inocularon en placas de poliestireno negro de 96 pocillos de fondo plano y transparente tratadas para TC (fabricadas por Corning) a 40000 células/pocillo/60 µl en un incubador que contenía CO₂ al 5 % durante 16 h a 24 h.

3-2. Ensayo de la acción agonista del receptor 5-HT_{2C}.

La acción agonista del receptor 5-HT_{2C} se evaluó con el FLIPR Calcium 4 Assay kit (fabricado por Molecular Devices). Específicamente, a las células inoculadas en la placa se les añadió el componente A del FLIPR Calcium 4 Assay kit disuelto en 100 µl de tampón HHBP (tampón de Hanks 1 x, HEPES de 20 mmol/l, ambos fabricados por Gibco) en una cantidad de 40 µl/pocillo, y las células se incubaron en un incubador que contenía CO₂ al 5 % durante 1 hora. Después, las células se colocaron en FLIPR TETRA (nombre comercial) (fabricado por Molecular Devices), a las células se les añadió el material de ensayo diluido con tampón HHBP, Probenecid de 2,5 mmol/l (fabricado por Sigma) (concentración tras la dilución: 10 µmol/l) en una cantidad de 20 µl/pocillo, y se midió la fluorescencia. Después, con el fin de evaluar la acción antagonista en el material de ensayo, se añadieron también a las células 20 µl/pocillo de solución de 5-HT (fabricada por Sigma, concentración final: 0,1 nmol/l) y se midió la fluorescencia.

La acción agonista del receptor 5-HT_{2C} de cada material de ensayo se calculó como un índice de aumento de la fluorescencia en el que el 100 % se definió como un valor cuando a las células se les daban 10 µmol/l de 5-HT. Además, la acción agonista inversa del receptor 5-HT_{2C} se calculó como un índice de descenso de la fluorescencia en el que el -100 % se definió como un valor cuando a las células se les daban 10 µmol/l de SB206553 (fabricado por Sigma Aldrich). Un valor menor de acción agonista del receptor 5-HT_{2C} del material de ensayo significa que el material tiene una acción antagonista mayor. En particular, cuando el valor de la acción agonista del receptor 5-HT_{2C} del material de ensayo está por debajo de 0 %, el material tiene una acción agonista inversa para el receptor 5-HT_{2C}.

Los presentes compuestos de pirazol preparados en los ejemplos se ensayaron mediante los ejemplos de ensayo 1, 2 y 3, y los resultados de los mismos se divulgan en la tabla 24. Los resultados del ensayo demuestran claramente que el presente compuesto de pirazol y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos tienen tanto acción inhibitoria de la recaptación de serotonina humana como afinidad de unión por el receptor 5-HT_{2C} humano, y en particular, una acción agonista inversa para el receptor 5-HT_{2C} humano.

[Tabla 24]

Compuesto (n.º ej.)	Ej. de ensayo 1: Constante de inhibición [K _i] de la unión de h-SERT [nM]	Ej. de ensayo 2: 5: Constante de inhibición [K _i] de la unión al receptor 5-HT _{2C} [nM]	Ej. de ensayo 3: Acción agonista del receptor 5-HT _{2C} [%]
1	4,9	26	-86
3	12	5,4	-91
5	1,5	4,4	-91
31	0,92	5,2	-66
33	0,34	2,9	-115
42	4,9	31	-106
108	1,9	18	-117
115	1,5	5,4	-103
122	8,1	7,7	-117
124	0,71	16	-82
131	3,7	10	-70
137	6,6	7,9	-94
144	8,3	2,2	-127
147	0,71	4,8	-105

Compuesto (n.º ej.)	Ej. de ensayo 1: Constante de inhibición [Ki] de la unión de h-SERT [nM]	Ej. de ensayo 2: 5: Constante de inhibición [Ki] de la unión al receptor 5- HT _{2c} [nM]	Ej. de ensayo 3: Acción agonista del receptor 5- HT _{2c} [%]
148	4,6	1,9	-102
162	7,8	14	-66
192	0,91	3,9	-90
218	9,7	10	-111
219	1,6	10	-127
230	2,3	4,9	-105
242	0,52	34	-95
248	4,3	9,4	-100
253	1,5	31	-86
256	1,6	12	-97
258	0,66	16	-118
259	2,4	6,2	-119
266	0,69	4,5	-86
269	0,59	6,7	-77
275	22	11	-88
280	1,9	9,7	-81
283	1,1	6,3	-89
284	5,7	7,9	-97
286	5,5	6,6	-117
288	0,86	19	-80
315	11	3,6	-84
328	3,6	193	-116
330	0,96	17	-82
331	1,3	5,9	-103
341	23	12	-71
342	8,5	14	-99
344	33	6,7	-82
347	13	31	-114
349	3,0	18	-82
350	53	11	-92
351	0,98	43	-102
355	32	17	-72
357	10	74	-120
381	3,4	10	-125
400	0,54	5,3	-115
405	11	23	-90
426	0,99	14	-99
434	4,5	8,1	-87
435	0,60	4,4	-125
442	4,9	11	-95
446	7,4	19	-89
447	0,50	13	-86
448	3,8	8,8	-94
458	5,1	21	-87
474	11	16	-111
475	9,2	19	-95
476	14	2,3	-72
477	9,9	3,1	-94
481	0,85	22	-109
482	2,9	2,6	-116

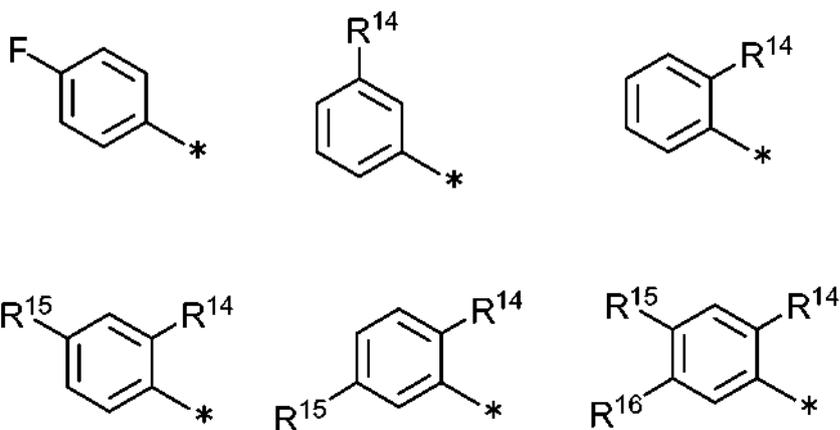
El presente compuesto es inhibidor novedoso de la recaptación de serotonina, que también presenta acción agonista de 5-HT_{2c}, especialmente acción agonista inversa de 5-HT_{2c}, y, por lo tanto, se espera que el presente compuesto pueda presentar efectos terapéuticos más rápidos que los compuestos convencionales, los cuales presentan únicamente una de las acciones del presente compuesto.

5

Aplicabilidad industrial

5 El presente compuesto es un inhibidor de la recaptación de serotonina, que también presenta acción agonista de 5-HT_{2C}, especialmente acción agonista inversa de 5-HT_{2C}, y muestra potentes efectos antidepresivos y ansiolíticos; y, por lo tanto, el presente compuesto es útil como medicamento para tratar la depresión o la ansiedad (trastorno por ansiedad), o prevenir la recaída de las mismas.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido.
- 5 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es un átomo de hidrógeno.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde L es un átomo de oxígeno; y/o donde n es 1; y/o
- 10 donde R¹, R³ y R⁴ son un átomo de hidrógeno y R² es un grupo metilo.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son un átomo de hidrógeno.
- 15 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde E es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende de 1 a 3 átomos de oxígeno como un átomo constituyente del anillo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, donde el uno o más sustituyentes del "grupo fenilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, donde el uno o más sustituyentes del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" y del "grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido" anteriormente mencionados se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de flúor, un grupo hidroxilo y un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor.
- 20 25 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde E es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido que comprende 1 a 3 átomos de oxígeno como un átomo constituyente del anillo, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, donde el "grupo fenilo opcionalmente sustituido" anteriormente mencionado es un grupo fenilo sin sustituir o un grupo fenilo sustituido seleccionado de una cualquiera de las siguientes fórmulas:
- 30



35 donde

R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un átomo de flúor y un grupo ciano, y

40 * es una posición de enlace.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde E es un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido.
- 45 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde r es 1 o 2.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R⁵ es un grupo alquilo C₄₋₇ opcionalmente sustituido.

50

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (1) es uno cualquiera de los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

- 5 1-[5-(benciloxi)-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 10 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 15 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 20 1-{1-(Ciclohexilmetil)-5-[(2,5-diclorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-[5-(benciloxi)-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina;
 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 25 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(2-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(Ciclopentilmetil)-5-[(3-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 30 1-{5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(4-fluoro-2-metilbencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2-fluoro-5-metilbencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 35 1-{5-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-diclorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-cloro-5-metilbencil)oxi]-1-(ciclopentilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-[5-(benciloxi)-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 40 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-[5-(benciloxi)-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il]-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 45 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metoxi-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(ciclohexilmetil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(2-ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 50 N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina;
 1-{1-(3,3-dimetilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(4-fluorobencil)-5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-fluorobencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(4-fluorobencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 55 1-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-metilbencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 N-metil-1-{1-(4-metilbencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina;
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(4-metoxibencil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 60 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{1-(2,2-dimetilpropil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 65 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;

- 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-(3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)-ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]metil]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 5 (-)-1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 (+)-1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina;
 (-)-1-{1-(2-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metiletanamina;
 (+)-1-{1-(2-ciclopentiletil)-5-[(2,5-difluorobencil)-oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metiletanamina;
 10 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina; o
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(3-fluoro-3-metilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (1) es
 15 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina, o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (1) es
 1-{1-(ciclopentilmetil)-5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina, o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.
- 20 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (1) es
 1-{5-[(5-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina, o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto de Fórmula (1) es
 25 1-{5-[(2,5-difluorobencil)oxi]-1-(3,3-dimetilbutil)-1H-pirazol-3-il}-N-metilmetanamina, o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.
17. El compuesto de una cualquiera de reivindicaciones 1 a 6 donde el compuesto de Fórmula (1) es
 30 N-metil-1-{1-(3-metilbutil)-5-[(2,4,5-trifluorobencil)oxi]-1H-pirazol-3-il}metanamina, o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.
18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 para su uso en un método de tratamiento.
- 35 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 (a) para su uso en el tratamiento de la depresión o la ansiedad o para su uso en la prevención de una recaída de las
 mismas o (b) para su uso en un método de tratamiento que comprende la inhibición de la recaptación de la serotonina.
20. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o de una sal farmacéuticamente aceptable
 40 del mismo en la fabricación de un medicamento (a) para su uso en el tratamiento de la depresión o la ansiedad o para
 su uso en la prevención de una recaída de las mismas o (b) para su uso en un método de tratamiento que comprende
 la inhibición de la recaptación de la serotonina.
21. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o
 45 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.