

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 653**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2013 PCT/EP2013/068769**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14041007**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2013 E 13759754 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2895477**

54 Título: **Derivados de pirazol-carboxamida como moduladores de TAAR para su uso en el tratamiento de varios trastornos, tales como depresión, diabetes y enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

14.09.2012 EP 12184360

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GALLEY, GUIDO;
NORCROSS, ROGER y
PFLIEGER, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

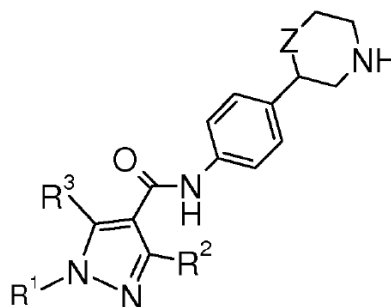
ES 2 654 653 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol-carboxamida como moduladores de TAAR para su uso en el tratamiento de varios trastornos, tales como depresión, diabetes y enfermedad de Parkinson.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



I

en la que

R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior sustituido con hidroxilo; o es piridin-2, 3 o 4-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, ciano, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior sustituido con hidroxilo; o es pirimidin-2, 4 o 5-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquilo inferior sustituido con hidroxilo o alquilo inferior sustituido con halógeno; o es pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo o ciano; o es 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo, o es tiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo inferior sustituido con halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, amino o alquilo inferior;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

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

La invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o isómeros ópticos. Además, todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I también están abarcadas por la presente invención.

En el documento US 2011/152245 A1 se describe un ejemplo entre muchos otros, que difieren en la posición de la cadena lateral de carboxamida en el pirazol como un modulador selectivo de TAAR1.

Ahora se ha descubierto que los compuestos de fórmula I tienen una buena afinidad por los receptores asociados a aminas en cantidades mínimas (TAAR), especialmente por TAAR1.

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, jaqueca, hipertensión, drogadicción y trastornos metabólicos tales como trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y la asimilación de la energía, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

Algunos de los efectos fisiológicos (es decir, efectos cardiovasculares, hipotensión, inducción de sedación) que se han notificado para compuestos que se pueden unir a receptores adrenérgicos (documentos WO02/076950, WO97/12874 o EP 0717 037) pueden considerarse efectos secundarios indeseables en el caso de medicamentos destinados a tratar enfermedades del sistema nervioso central como se describe anteriormente. Por lo tanto, es deseable obtener medicamentos que tengan selectividad por el receptor TAAR1 frente a los receptores adrenérgicos. Los objetos de la presente invención muestran selectividad por el receptor TAAR1 sobre los receptores adrenérgicos, en particular, una buena selectividad frente a los receptores adrenérgicos alfa1 y alfa2 humanos y de rata.

Las aminas biogénicas clásicas (serotonina, norepinefrina, epinefrina, dopamina, histamina) desempeñan una función importante como neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico [1]. Su síntesis y almacenamiento, así como su degradación y recaptación después de la liberación están muy reguladas. Se sabe que un desequilibrio en los niveles de las aminas biogénicas es responsable de la alteración de la función cerebral en muchas condiciones patológicas [2-5]. Una segunda clase de compuestos endógenos de amina, las llamadas aminas en cantidades mínimas (TA) se solapan significativamente con las aminas biogénicas clásicas con respecto a la estructura, el metabolismo y la localización subcelular. Las TA incluyen p-tiramina, β-feniletilamina, triptamina y octopamina, y están presentes en el sistema nervioso de los mamíferos a niveles generalmente más bajos que las aminas biogénicas clásicas [6].

Su regulación incorrecta se ha ligado a diversas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y la depresión [7] y a otras afecciones como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la jaqueca, la enfermedad de Parkinson, la drogadicción y los trastornos de la conducta alimentaria [8,9].

Durante mucho tiempo, únicamente se conjeturó sobre los receptores específicos de TA basándose en los sitios de unión de TA de alta afinidad anatómicamente concretos en el SNC de seres humanos y otros mamíferos [10,11]. Por consiguiente, se creía que los efectos farmacológicos de las TA estaban mediados a través de la maquinaria bien conocida de las aminas biogénicas clásicas, desencadenando su liberación, inhibiendo su recaptación o "reaccionando de forma cruzada" con sus sistemas receptores [9,12,13]. Este punto de vista cambió significativamente con la reciente identificación de varios miembros de una novedosa familia de GPCR, los receptores asociados a aminas en cantidades mínimas (TAAR) [7,14]. Hay 9 genes TAAR en el ser humano (incluyendo 3 pseudogenes) y 16 genes en el ratón (incluyendo 1 pseudogén). Los genes TAAR no contienen intrones (con una excepción, TAAR2 contiene 1 intrón) y se encuentran unos al lado de los otros en el mismo segmento cromosómico. La relación filogenética de los genes de los receptores, de acuerdo con una comparación de similitud de farmacóforos GPCR en profundidad y los datos farmacológicos sugiere que estos receptores forman tres subfamilias distintas [7,14]. TAAR1 está en la primera subclase de cuatro genes (TAAR 1-4) altamente conservada entre seres humanos y roedores. Las TA activan TAAR1 mediante de Gα. Se demostró que la regulación incorrecta de las TA contribuía a la etiología de diversas enfermedades como depresión, psicosis, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, drogadicción, enfermedad de Parkinson, jaqueca, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos metabólicos y, por lo tanto, los ligandos de TAAR1 tienen un gran potencial para el tratamiento de estas enfermedades.

Por lo tanto, existe un amplio interés en aumentar el conocimiento sobre los receptores asociados a aminas en cantidades mínimas.

Referencias usadas:

1. Deutch, A.Y. y Roth, R.H. (1999) Neurotransmitters. En *Fundamental Neuroscience* (2.ª ed.) (Zigmond, M.J., Bloom, F.E., Landis, S.C., Roberts, J.L y Squire, L.R., eds.), pág. 193-234, Academic Press;
2. Wong, M.L. y Licinio, J. (2001) Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 343-351;
3. Carlsson, A. *et al.* (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237-260;
4. Tuite, P. y Riss, J. (2003) Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs* 12, 1335-1352,
5. Castellanos, F.X. y Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 617-628;
6. Usdin, Earl; Sandler, Merton; Editores. *Psychopharmacology Series, vol. 1: Trace Amines and the Brain. [Proceedings of a Study Group at the 14th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico]* (1976);
7. Lindemann, L. y Hoener, M. (2005) A renaissance in trace amines inspired by a novel GPCR family. *Trends in Pharmacol. Sci.* 26, 274-281;
8. Branchek, T.A. y Blackburn, T.P. (2003) Trace amine receptors as targets for novel therapeutics: legend, myth and fact. *Curr. Opin. Pharmacol.* 3, 90-97;
9. Premont, R.T. *et al.* (2001) Following the trace of elusive amines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 9474-9475;

10. Mousseau, D.D. y Butterworth, R.F. (1995) A high-affinity [3H] tryptamine binding site in human brain. *Prog. Brain Res.* 106, 285-291;
- 5 11. McCormack, J.K. *et al.* (1986) Autoradiographic localization of tryptamine binding sites in the rat and dog central nervous system. *J. Neurosci.* 6, 94-101;
12. Dyck, L.E. (1989) Release of some endogenous trace amines from rat striatal slices in the presence and absence of a monoamine oxidase inhibitor. *Life Sci.* 44, 1149-1156;
- 10 13. Parker, E.M. y Cubeddu, L.X. (1988) Comparative effects of amphetamine, phenylethylamine and related drugs on dopamine efflux, dopamine uptake and mazindol binding. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 245, 199-210;
14. Lindemann, L. *et al.* (2005) Trace amine associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics* 85, 372-385.

15 Los objetos de la presente invención son nuevos compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, su uso para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la función biológica de los receptores asociados a aminas en cantidades mínimas, su fabricación y medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades tales como
 20 depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer, epilepsia, jaqueca, drogadicción y trastornos metabólicos tales como trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y la asimilación de la energía, trastornos y
 25 disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

Las indicaciones preferentes que usan los compuestos de la presente invención son depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, ansiedad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y diabetes.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior" indica un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Los grupos alquilo preferentes son grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo inferior" indica un anillo de carbono saturado, que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alquilo inferior como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está remplazado por halógeno.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior sustituido con hidroxilo" indica un grupo alquilo inferior como se define anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno está remplazado por hidroxilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi inferior" indica un grupo en el que el resto alquilo es como se define anteriormente y que está unido mediante un átomo de oxígeno.

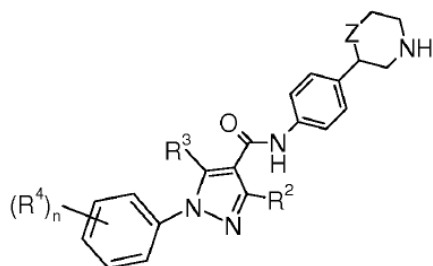
El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi inferior sustituido con halógeno" indica un grupo alcoxi como se define anteriormente y en el que al menos un átomo de hidrógeno está remplazado por halógeno.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi inferior sustituido con hidroxilo" indica un grupo alcoxi como se define anteriormente y en el que al menos un átomo de hidrógeno está remplazado por hidroxilo.

55 La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares.

60 Un modo de realización de la invención son compuestos de fórmula IA



IA

en la que

5 R^2 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^3 es hidrógeno, amino o alquilo inferior;

10 R^4 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior sustituido con halógeno o alcoxi inferior sustituido con hidroxilo;

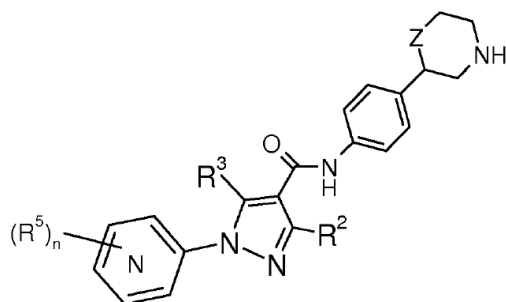
n es 1 o 2;

15 Z es un enlace, $-CH_2-$ u $-O-$;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos, por ejemplo, los compuestos

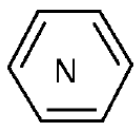
- (S)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-5-amino-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 20 (S)-1-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 25 (S)-1-(3-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-bromo-2-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 30 (S)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(2-ciano-4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 35 (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-cianofenil)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (4-pirrolidin-3-il-fenil)-amida del ácido (RS)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico o
 40 (4-piperidin-3-il-fenil)-amida del ácido (RS)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

Un modo de realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IB



IB

45 en la que



es piridin-2, 3 o 4-ilo;

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, amino o alquilo inferior;

R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, ciano, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halógeno, alcoxi inferior sustituido con hidroxilo;

n es 1 o 2;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos, por ejemplo, los compuestos

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

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

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

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

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

(S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

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

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

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

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

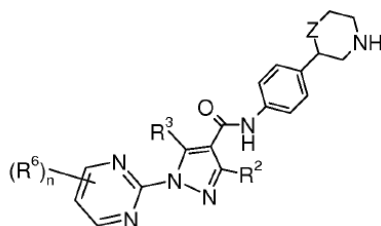
(S)-1-(2-cloropiridin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

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

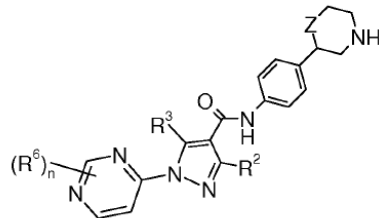
(S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida o

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

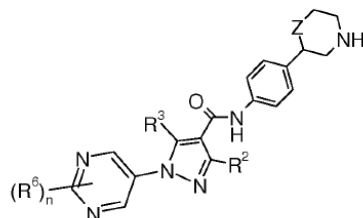
Un modo de realización adicional de la invención son compuestos de fórmulas IC1, IC2 y IC3



IC1



IC2



IC3

en la que

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

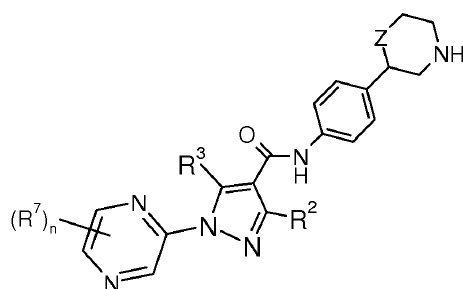
R³ es hidrógeno, amino o alquilo inferior;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno o alquilo inferior sustituido con hidroxilo;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos, por ejemplo, los siguientes compuestos
 (S)-1-(5-cloropirimidin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 5 (S)-1-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-metilpirimidin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 10 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida o
 (S)-1-(6-ciclopropilpirimidin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Un modo de realización adicional de la invención son compuestos de fórmula ID



ID

en la que

R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, amino o alquilo inferior;

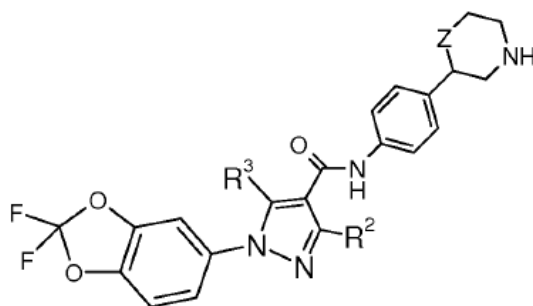
R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, alquilo inferior sustituido con halógeno, alquilo inferior sustituido con hidroxilo o ciano;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

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

(S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(6-metilpirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-cloropirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-cianopirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-cloropirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 35 (S)-1-(6-cianopirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-cianopirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida o
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

Un modo de realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IE



IE

en la que

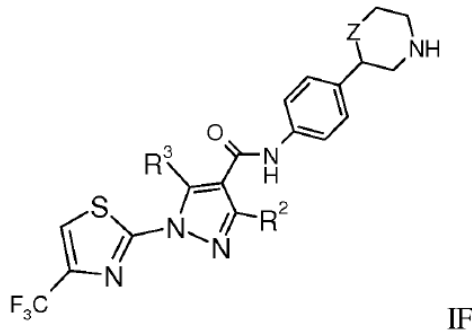
R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R es hidrógeno, amino o alquilo inferior;

5 Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos, por ejemplo, el siguiente compuesto (S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

10 Un modo de realización adicional de la invención son compuestos de fórmula IF



en la que

15 R² es hidrógeno o alquilo inferior;

R³ es hidrógeno, amino o alquilo inferior

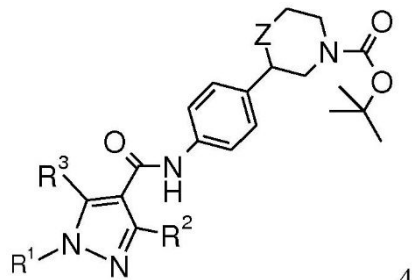
Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

20

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada de los mismos, por ejemplo, el siguiente compuesto (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

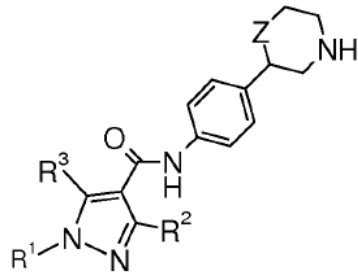
25 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por los procedimientos descritos a continuación, comprendiendo el procedimiento

escindir el grupo protector de compuestos de fórmula



30

para formar un compuesto de fórmula I

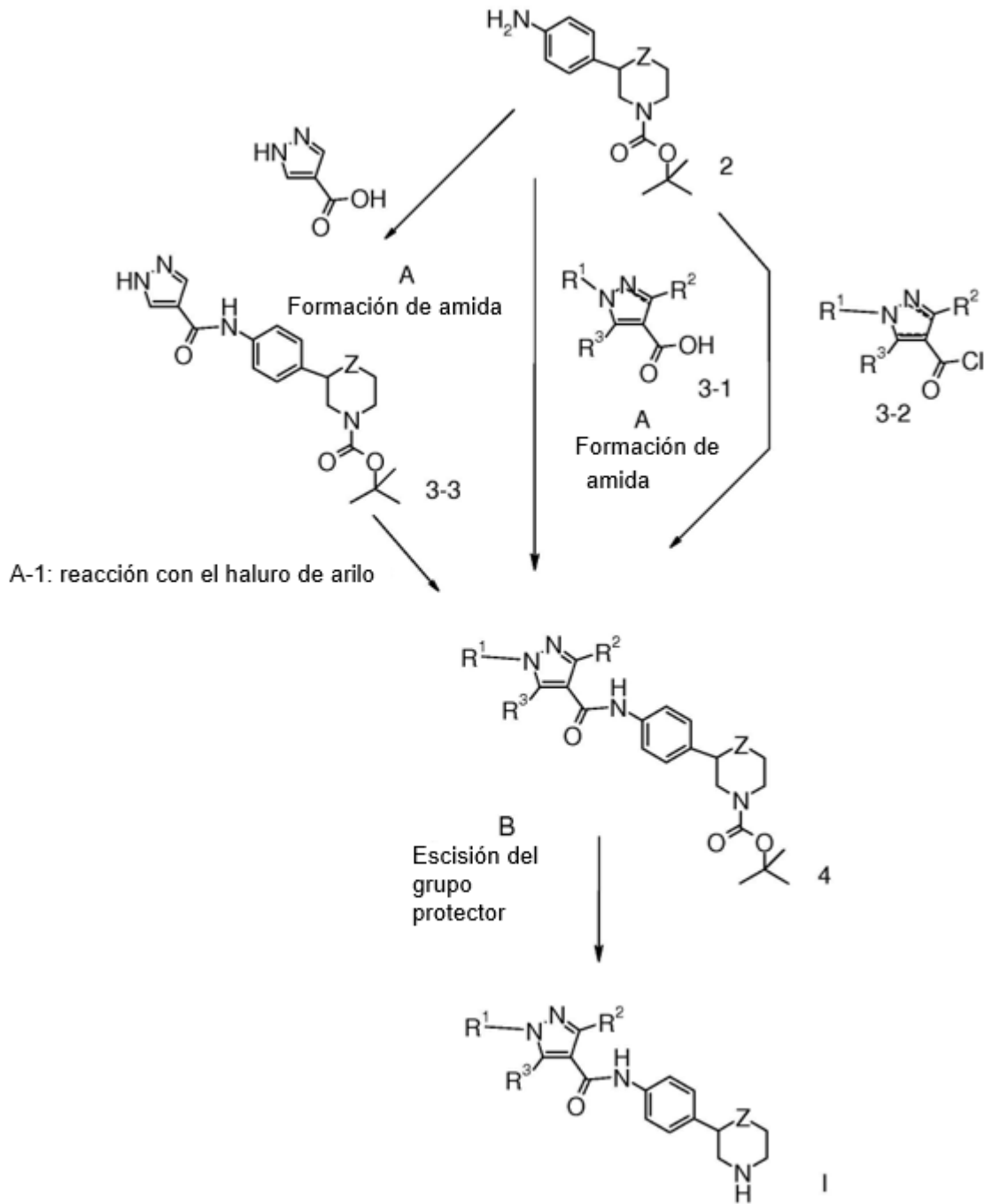


y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

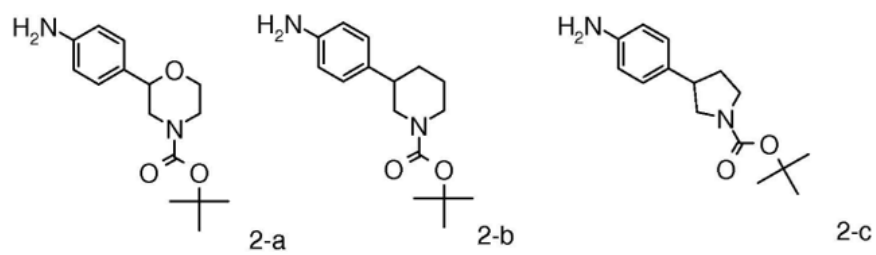
5 La preparación de compuestos de fórmula I de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención se muestran en el siguiente esquema 1 y en la descripción de 55 ejemplos específicos. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y la purificación de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. Los sustituyentes e índices
10 usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen el significado dado anteriormente en el presente documento a menos que se indique lo contrario.

Con más detalle, los compuestos de fórmula I se pueden fabricar por los procedimientos dados a continuación, por los procedimientos dados en los ejemplos o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción apropiadas para las etapas individuales de reacción son conocidas por los expertos en la técnica. La secuencia de reacción no
15 se limita a la que se presenta en el esquema 1, sin embargo, dependiendo de los materiales de partida y su reactividad respectiva, se puede alterar libremente la secuencia de las etapas de reacción. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se pueden preparar por procedimientos análogos a los procedimientos dados a continuación, por procedimientos descritos en las referencias citadas en la descripción o en los ejemplos, o por
20 procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 1



Por ejemplo, usando



en los que R¹, R², R³ y Z son como se describe anteriormente.

Etapa A: La formación de amida se consigue mediante una reacción de acoplamiento entre una amina **2** y compuestos de cloruro de ácido **3-2** en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéricos tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME, en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Los ejemplos de aminas **2** apropiadas incluyen derivados de morfolina N-protegidos tales como **2-a** [CAS 1002726-96-6], derivados de piperidina tales como **2-b** [CAS 875798-79-1], derivados de pirrolidina tales como **2-c** [CAS 908334-28-1]. Las condiciones preferentes son trietilamina en THF a temperatura ambiente durante 18 horas.

Si se desea, el compuesto de cloruro de acilo **3-2** se puede preparar *in situ* a partir del correspondiente ácido carboxílico **3-1** por tratamiento con cloruro de oxalilo o 1-cloro-N,N-trimetilpropenilamina en disolventes halogenados tales como diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéricos tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME en presencia de un catalizador tal como DMF. Las condiciones preferentes son diclorometano a temperatura ambiente durante 1 hora.

De forma alternativa, la formación de amida se puede conseguir mediante una reacción de acoplamiento entre una amina **2** y ácidos carboxílicos **3-1** en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como DCC, EDC, TBTU, HBTU o HATU en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o N-metilmorfolina en disolventes halogenados tales como DMF, diclorometano o 1,2-dicloroetano o disolventes etéricos tales como éter dietílico, dioxano, THF, DME o TBME.

Las condiciones preferentes son BTU con N-metilmorfolina en DMF a 60 °C durante 18 horas.

Etapa A-1: Reacción del intermedio de pirazol **3-3** con haluros de arilo en un solvente como DMSO o DMF a una temperatura de 0 a 150 °C

Las condiciones preferentes son DMSO a 120 °C durante 1-20 h.

Etapa B: La eliminación del grupo N-protector BOC se puede lograr con ácidos minerales tales como HCl, H₂SO₄ o H₃PO₄ o ácidos orgánicos tales como CF₃COOH, CHCl₂COOH, HOAc o ácido p-toluensulfónico en disolventes tales como CH₂Cl₂, CHCl₃, THF, dioxano, MeOH, EtOH o H₂O a 0 hasta 80 °C. Las condiciones preferentes son HCl en dioxano a 60 °C durante 1-20 h.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y la purificación de los compuestos y los intermedios descritos en el presente documento se pueden lograr, si se desea, por cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina, cromatografía en capa gruesa, cromatografía de líquidos de alta o baja presión preparativa o una combinación de estos procedimientos. Se pueden tener ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados por referencia a las preparaciones y ejemplos a continuación en el presente documento. Sin embargo, por supuesto, también se podrían usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. Se pueden separar mezclas racémicas de compuestos quirales de fórmula I usando HPLC quiral.

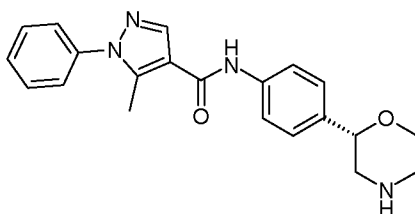
Sales de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I son básicos y se pueden convertir en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se consigue mediante tratamiento con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares. Típicamente, se disuelve la base libre en un disolvente orgánico inerte, tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y se añade el ácido en un disolvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante precipita espontáneamente o se puede retirar de la solución con un disolvente menos polar.

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I se pueden convertir en las bases libres correspondientes por tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada tal como hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, amoníaco y similares.

Ejemplo 1

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



a) Preparación de (S)-2-(4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

5 El (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 144 μ mol, equiv.: 1,00), ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 91138-00-0) (37,8 mg, 187 μ mol, equiv.: 1,3) y HBTU (81,8 mg, 216 μ mol, equiv.: 1,5) se disolvieron en THF (2,00 ml), se trataron con N-metilmorfolina (43,6 mg, 47,4 μ l, 431 μ mol, equiv.: 3) y se agitaron a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (8 g de gel de sílice, eluyente: heptano/EtOAc 2:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg, 74,5 %). EM (ISP): 407,4 ($[M+H]^+$ -tBu).

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

15 El (S)-2-(4-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (18,4 mg, 39,8 μ mol, equiv.: 1,00) se disolvió en tetrahidrofurano (0,75 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (149 μ l, 597 μ mol, equiv.: 15). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se separó por filtración y se secó a alto vacío para dar el compuesto diana como un sólido blanquecino (14,6 mg, 92 %). EM (ISP): 363,5 ($[M+H]^+$).

Preparación de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

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

25 Se separaron 2,27 g de (RS)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (CAS-1131220-82-0) en una columna de HPLC Chiralpak 1A (8 x 32 cm) usando n-heptano/etanol (1:11) + DEA al 0.1 %. (S)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina: fracciones recogidas de 7,6 min a 9,4 min.

30 Rendimiento 0,97 g (42,9 %) con un 97,4 % ee

(R)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina: fracciones recogidas de 9,8 min a 13,9 min

35 Rendimiento 0,99 g (43,6 %) con un 97,4 % ee

Etapa b) (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

40 La (S)-2-(4-bromofenil)-morfolina (36,3 g, 150 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (23,3 g, 31,4 ml, 180 mmol) en THF (360 ml) se trataron con dicarbonato de di-terc-butilo (39,3 g, 180 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 ha t.a., se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico 1 M (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material en bruto se cristalizó en hexano para dar 47,1 g (92 %) de (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanquecino. EM (ISP): 344,1 ($[M+H]^+$).

Etapa c) (S)-2-(4-(difenilmetilnamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

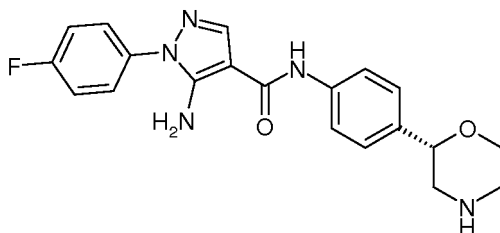
45 El (S)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (47 g, 137 mmol), difenilmetanimina (29,9 g, 27,6 ml, 165 mmol), BINAP (6,41 g, 10,3 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (3,14 g, 3,43 mmol) se disolvieron en atmósfera de argón en tolueno seco y desaireado (940 ml) y se trataron con terc-butóxido de sodio (18,5 g, 192 mmol). La mezcla de color pardo oscuro se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción amarilla/parda se diluyó con tolueno (700 ml), se enfrió hasta t.a. y se extrajo dos veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto en bruto se diluyó con 300 ml de hexano, se agitó durante 1 h y se separó por filtración, dando lugar un sólido naranja (68 g) que se purificó por cromatografía en columna (1,3 kg de gel de sílice, acetato de etilo al 20 %/heptano). Las fracciones combinadas y concentradas se suspendieron en hexano, se agitaron durante 17 h, se separaron por filtración y se secaron a alto vacío, para proporcionar 54,1 g (89 %) de un sólido amarillo. EM (ISP): 443,3 ($[M+H]^+$).

Etapa d) (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

Una suspensión de (S)-2-(4-(difenilmetileno)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (54,1 g, 122 mmol), formiato de amonio (116 g, 1,83 mol) y Pd al 5 %/C (6,5 g, 3,06 mmol) en metanol (930 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se extrajo dos veces con HCl 0,5 M. Las fases acuosas combinadas se basificaron con NaOH 2 M y se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron a vacío, para proporcionar 31,95 g de un sólido blanquecino. EM (ISP): 279,1 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2

10 Diclorhidrato de (S)-5-amino-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

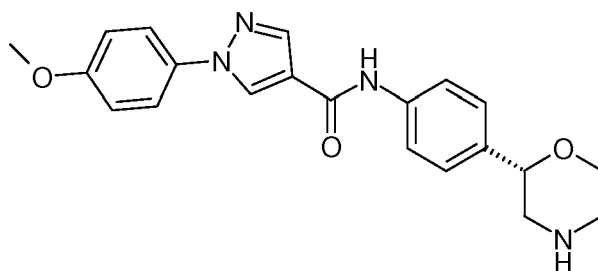


El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 1 usando ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 187949-90-2) en lugar de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Sólido de color pardo claro. EM (ISP): 382,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3

20 Clorhidrato de (S)-1-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

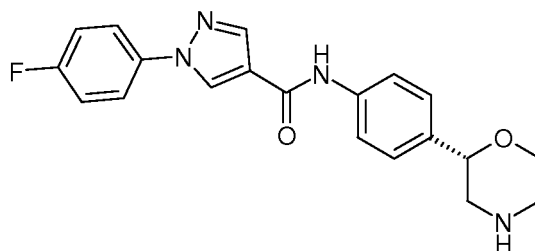


El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 1 usando ácido 1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 138907-79-6) en lugar de ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Sólido de color pardo claro. EM (ISP): 379,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 4

30 Clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



35 a) (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

A una solución de (S)-2-(4-(aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 180 μmol, equiv.: 1,00), ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 138907-81-0) (37,0 mg, 180 μmol, equiv.: 1,00) y HBTU (102 mg, 269 μmol, equiv.: 1,5) en DMF (4 ml) se le añadió N-metilmorfolina (54,5 mg, 59,2 μl, 539 μmol, equiv.: 3). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua, se

extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera, y la capa orgánica se secó sobre MgO_4 y se evaporó a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de Si Silicycle 20 g, EtOAc de un 20 % a un 25 % en heptano) dando lugar a un sólido blanco (43 mg, 51 %). EM (ISP): 467,2 ($[M+H]^+$).

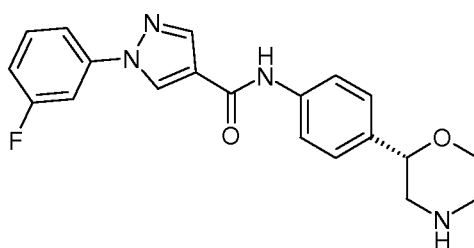
5 **b) Clorhidrato de (S)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

A una suspensión de (S)-2-(4-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 92,2 μ mol, equiv.: 1,00) en dioxano (200 μ l) se le añadió HCl 4 M en dioxano (346 μ l, 1,38 mmol, equiv.: 15). La suspensión de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La suspensión se enfrió, se diluyó con 3 ml de dioxano, se separó por filtración, se lavó con éter y se secó a alto vacío.

Sólido blanco. EM: 367,1 ($[M+H]^+$).

15 **Ejemplo 5**

Clorhidrato de (S)-1-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



20 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 4 usando ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico y calentando a 60 °C durante 17 horas en lugar de temperatura ambiente en la etapa a).

Sólido blanquecino. EM (ISP): 367,1 ($[M+H]^+$).

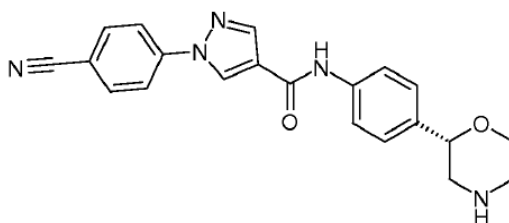
25

Preparación de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico:

Una solución de 5-amino-1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (CAS 138907-70-7) (1,596 g, 6,4 mmol, equiv.: 1,00) y nitrito de isopentilo (1,13 g, 1,28 ml, 9,61 mmol, equiv.: 1,5) en THF (41,6 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción no se había completado después de 3 h. Se añadieron 0,2 equivalentes más de nitrito de isopentilo a la mezcla y se agitó a reflujo durante la noche. La solución se concentró a vacío para dar un sólido. A este sólido se le añadió heptano y la suspensión amarilla se filtró para dar un sólido amarillo claro que se disolvió en THF (20 ml) y MeOH (4,00 ml) y se trató con LiOH 1 M (9,65 ml, 9,65 mmol, equiv.: 2). Se agitó la mezcla durante la noche. Después de la adición de LiOH, la solución se volvió parda. Al residuo se le añadió agua y HCl 1 N (pH 1), esta fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, las capas orgánicas resultantes se combinaron y se lavaron con salmuera, después se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío para dar ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (880 mg, 88 % como un sólido pardo claro). EM: 205,0 ($[M-H]$).

40 **Ejemplo 6**

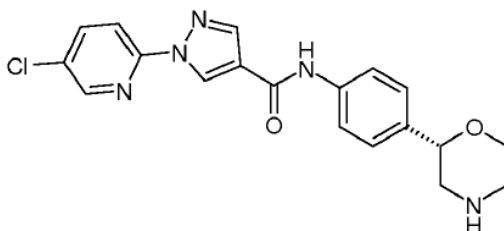
Clorhidrato de (S)-1-(4-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



45 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1152945-21-5) en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

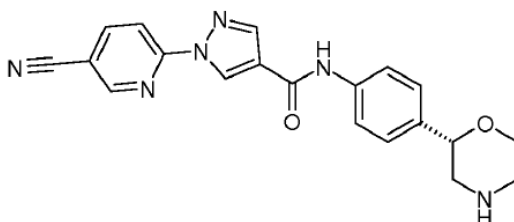
Sólido blanco. EM (ISP): 374,2 ($[M+H]^+$).

50 **Ejemplo 7**

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

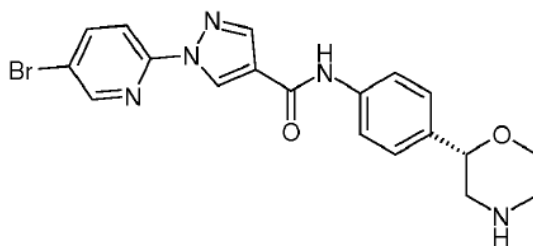
- 5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(5-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1247865-00-4) en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

Sólido amarillo claro. EM (ISP): 384,2 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 8**Clorhidrato de (S)-1-(5-cianopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1248081-54-0) en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

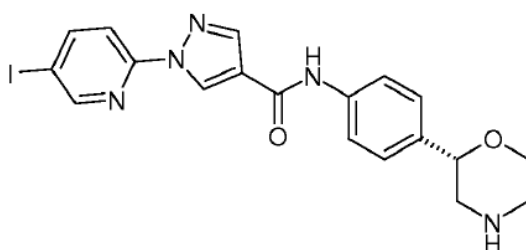
Sólido amarillo claro. EM (ISP): 375,3 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 9**Clorhidrato de (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

- 25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(5-bromopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1249288-99-0) en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

Sólido amarillo claro. EM (ISP): 430,1 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 10**Clorhidrato de (S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

35

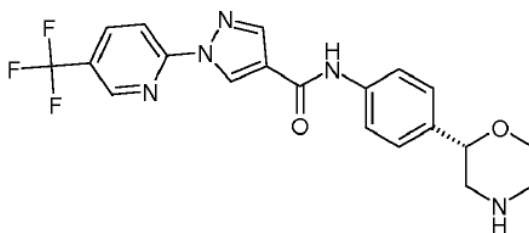
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(5-yodopiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1373148-07-2) en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

5 Sólido blanquecino. EM (ISP): 476,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 11

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

10



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1006465-65-1) en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

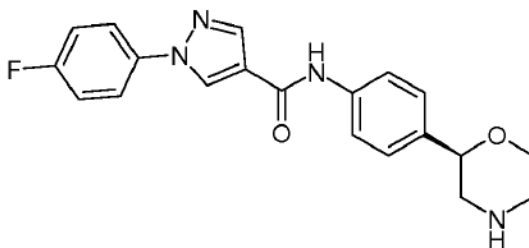
15

Sólido amarillo claro. EM (ISP): 418,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 12

Clorhidrato de (R)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

20



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 4, etapa a) usando (R)-2-(4-aminofenil) morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo y haciéndolo reaccionar a 60 °C durante 4 h en lugar de 2 días a temperatura ambiente en la etapa a).

25

Sólido blanco. EM (ISP): 367,1 ($[M+H]^+$).

Preparación de (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

30

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

Se separaron 2,27 g de (RS)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina (CAS-1131220-82-0) en una columna de HPLC Chiralpak IA (8 x 32 cm) usando n-heptano/etanol (1:11) + DEA al 0,1 %. (S)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina: fracciones recogidas de 7,6 min a 9,4 min.

35

Rendimiento 0,97 g (42,9 %) con un 97,4 % ee

(R)-2-(4-bromo-fenil)-morfolina: fracciones recogidas de 9,8 min a 13,9 min

40

Rendimiento 0,99 g (43,6 %) con un 97,4 % ee

Etapas b) (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

45

La (R)-2-(4-bromofenil)morfolina (6 g, 24,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,84 g, 5,19 ml, 29,7 mmol) en THF (60 ml) se trataron con dicarbonato de di-terc-butilo (6,49 g, 29,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 h a t.a., se concentró a vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico 1 M, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El material en bruto se cristalizó en heptano/acetato de etilo para dar 8,48 g (87 %) de (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco. EM (ISP): 344,1

50

([M+H]⁺).

Etapa c) (R)-2-(4-(difenilmetilnamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

5 El (R)-2-(4-bromofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (5,4 g, 15,8 mmol), difenilmetanimina (3,43 g, 3,17 ml, 18,9 mmol), BINAP (737 mg, 1,18 mmol) y Pd₂(dba)₃ (361 mg, 0,39 mmol) se disolvieron en atmósfera de argón en tolueno seco y desaireado (108 ml) y se trataron con terc-butoxido de sodio (2,12 g, 22,1 mmol). La mezcla de color pardo oscuro se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción amarilla/parda se diluyó con tolueno (100 ml), se enfrió hasta t.a. y se extrajo dos veces con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto en bruto se diluyó con 50 ml de hexano, se agitó durante 1 h y se separó por filtración, dando lugar a un sólido amarillo (7,4 g) que se purificó por cromatografía en columna (50 g de gel de sílice, de acetato de etilo de un 5 % a un 15 %/heptano). Las fracciones combinadas y concentradas se suspendieron en hexano, se agitaron durante 17 h, se separaron por filtración y se secaron a alto vacío, para proporcionar 6,15 g (86 %) de un sólido amarillo. EM (ISP): 443,4 ([M+H]⁺).

15

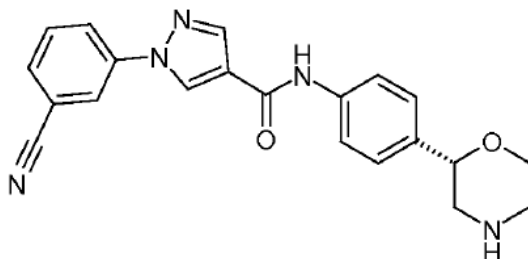
Etapa d) (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

Una suspensión de (R)-2-(4-(difenilmetilnamino)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (6 g, 13,6 mmol), formiato de amonio (12,8 g, 203 mmol) y Pd al 5 %/C (721 mg, 0,339 mmol) en metanol (103 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La fase orgánica se extrajo dos veces con HCl 0,5 M. Las fases acuosas combinadas se basificaron con NaOH 2 M y se extrajeron dos veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se secaron a vacío, para proporcionar 3,04 g de un sólido blanquecino. EM (ISP): 279,1 ([M+H]⁺).

20

Ejemplo 13

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



30

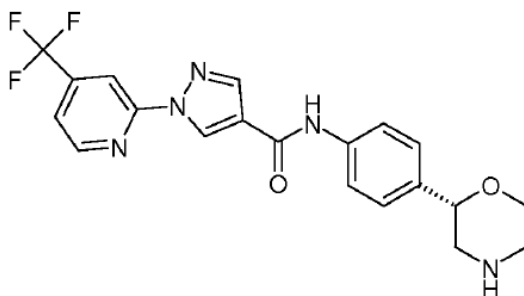
El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(3-cianofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 345966-94-1) en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

Sólido blanco. EM (ISP): 374,2 ([M+H]⁺).

35

Ejemplo 14

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



40

a) (S)-2-(4-(1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

45 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, el (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (12,5 g, 44,9 mmol, equiv.: 1,00), ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (5,03 g, 44,9 mmol, equiv.: 1,00), HBTU (25,5 g, 67,4 mmol, equiv.: 1,5) y N-metilmorfolina (13,6 g, 14,8 ml, 135 mmol, equiv.: 3) se combinaron con DMF (1250 ml) para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla

de reacción se vertió en 200 ml de H₂O, se extrajo con EtOAc (2 x) y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío.

5 El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando lugar a 8,8 g de un sólido blanquecino. EM (ISP): 373,2 ([M+H]⁺).

b) (S)-2-(4-(1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

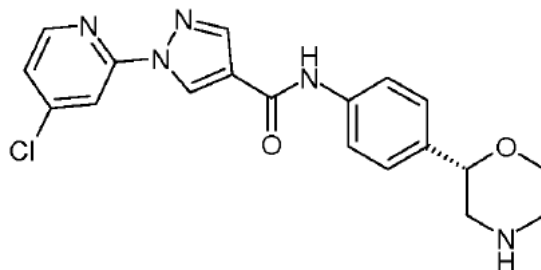
10 Una suspensión de (S)-2-(4-(1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 94,0 μmol, equiv.: 1,00), 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (21,1 mg, 94,0 μmol, equiv.: 1,00) y carbonato de potasio (26,0 mg, 188 μmol, equiv.: 2) en DMSO (600 μl) se agitó durante 4 horas a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en 5 ml de agua, se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El material en bruto se suspendió en heptano/EtOAc, 9:1, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión se separó por filtración y se secó a alto vacío dando lugar a 31 mg de sólido blanco. EM (ISP): 518,2 ([M+H]⁺).

c) Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

20 A una suspensión de (S)-2-(4-(1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 58,0 μmol, equiv.: 1,00) en dioxano (100 μl) se le añadió HCl 4 M en dioxano (217 μl, 870 μmol, equiv.: 15). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con 2 ml de dioxano y se enfrió hasta temperatura ambiente. La suspensión se separó por filtración, se lavó con éter y se secó a alto vacío, dando lugar a un sólido blanco. EM: 418,2 ([M+H]⁺).

25 **Ejemplo 15**

Clorhidrato de (S)-1-(4-cloropiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

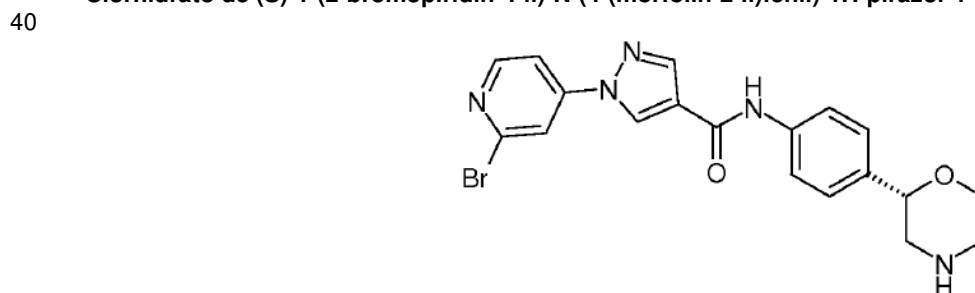


30 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 2-bromo-4-cloropiridina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

35 Sólido blanco. EM (ISP): 384,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 16

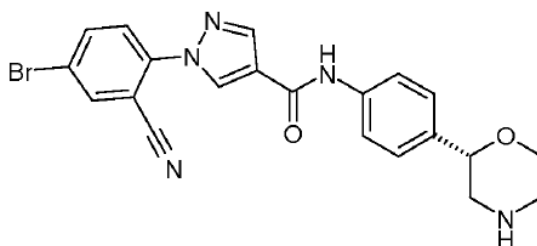
Clorhidrato de (S)-1-(2-bromopiridin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



45 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-bromo-4-cloropiridina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b) (producto secundario del ejemplo 15, etapa b).

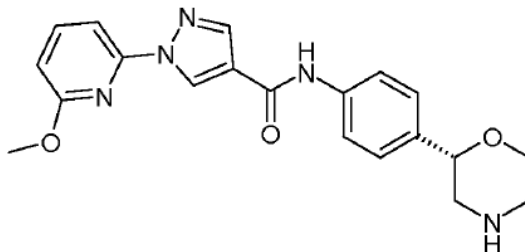
Sólido blanco. EM (ISP): 428,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17

Clorhidrato de (S)-1-(4-bromo-2-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 5-bromo-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

10 Sólido amarillo claro. EM (ISP): 454,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 18**Clorhidrato de (S)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

15 **a) (S)-2-(4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:**

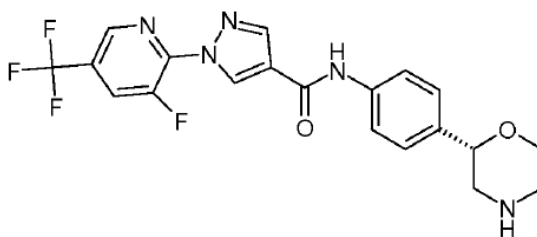
20 En atmósfera de N_2 , el ácido 1-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (CAS 1342157-52-1) (0,785 g, 3,58 mmol, equiv.: 1,00) se suspendió en CH_2Cl_2 (4,00 ml). Se le añadió gota a gota 1-cloro-N,N2-trimetilpropenilamina (550 mg, 545 μ l, 4,12 mmol, equiv.: 1,15). Después de 15 minutos a t.a., la mezcla de reacción se convirtió en una solución parda (cloruro de ácido).

25 El (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (997 mg, 3,58 mmol, equiv.: 1) se disolvió en CH_2Cl_2 (4,00 ml) y se le añadió etildiisopropilamina (1,16 g, 1,48 ml, 8,95 mmol, equiv.: 2,5). A esta solución, se le añadió gota a gota la solución de cloruro de ácido anterior y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y solución de ácido cítrico 1 M; la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$; se filtró; luego se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 100 g, EtOAc de un 5 % a un 60 % en heptano) dando lugar a 1,71 g de espuma de color amarillo claro. EM (ISP): 480,1 ($[M+H]^+$).

b) Clorhidrato de (S)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida:

35 En atmósfera de N_2 , el (S)-2-(4-(1-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (1,520 g, 3,17 mmol, equiv.: 1,00) se disolvió en dioxano (3 ml). Se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (11,9 ml, 47,5 mmol, equiv.: 15) (la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión blanca). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se recristalizó en 200 ml de EtOH (reflujo); el disolvente se evaporó hasta que sobraron 40 ml de EtOH; la suspensión blanca se filtró, dando lugar a 1,05 g de sólido blanco; EM (ISP): 380,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 19**Clorhidrato de (S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

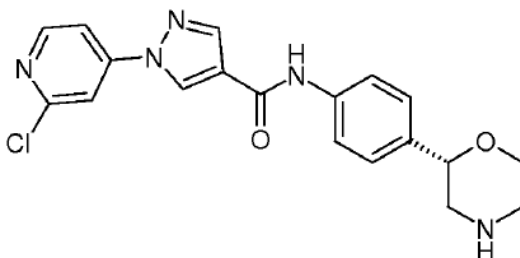


5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 2-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y calentando durante 22 horas en lugar de 4 horas a 120 °C en la etapa b).

Sólido amarillo claro. EM (ISP): 436,2 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 20

Clorhidrato de (S)-1-(2-cloropiridin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

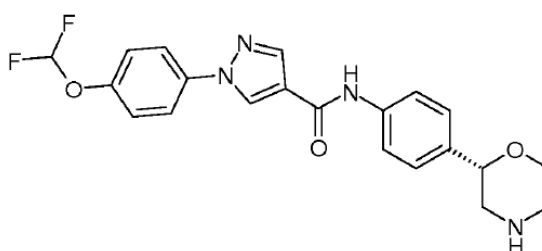


15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-cloro-4-yodopiridina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y calentando durante 22 horas en lugar de 4 horas a 120 °C en la etapa b).

Sólido blanquecino. EM (ISP): 384,2 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 21

Clorhidrato de (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

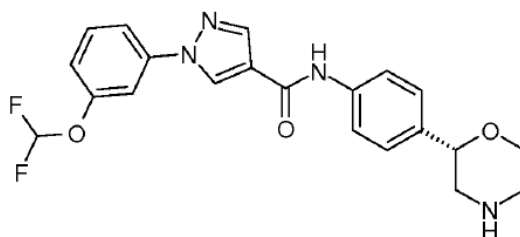
Sólido blanco. EM (ISP): 415,3 ([M+H]⁺).

30 Preparación de ácido 1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico:

véase el ejemplo 26 a-b.

35 Ejemplo 22

Clorhidrato de (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 5 usando ácido 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a).

5

Sólido de color pardo claro. EM (ISP): 415,3 ($[M+H]^+$).

Preparación de ácido 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico:

a) 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

10

El clorhidrato de 3-(difluorometoxi)fenilhidrazina (4,2 g, 19,9 mmol; CAS 479581-64-1) se suspendió en etanol (80 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió una solución de 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (2,87 g, 19,9 mmol; CAS 80370-42-9) en etanol (40 ml) y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre una solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar un sólido naranja. El sólido se suspendió en pentano (50 ml) y se agitó a 35 °C durante 90 minutos. La suspensión se enfrió en un baño de hielo durante una hora y el sólido se filtró y se lavó con pentano. Después del secado, se obtuvieron 5,12 g (91 %) de un sólido amarillo EM (ISP): 283,1 ($[M+H]^+$).

15

20

b) ácido 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5 g, 17,7 mmol) en una mezcla de THF (100 ml), metanol (50 ml) y agua (50 ml) se le añadió hidróxido de litio hidrato (2,23 g, 53,1 mmol). La solución se calentó hasta 80 °C durante 2 h. La mayor parte del disolvente orgánico se retiró bajo presión reducida. Se le añadió una solución de bicarbonato de sodio y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se acidificó por adición de ácido clorhídrico ac. al 25 % (hasta pH ácido) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar un sólido.

25

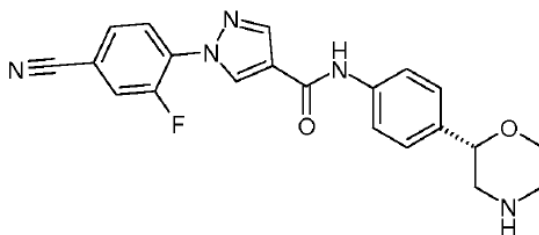
30

El sólido se agitó en una mezcla de heptano y acetato de etilo durante 2 h, se separó por filtración y se secó para producir ácido 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido blanquecino (3,5 g, 78 %).

Ejemplo 23

Clorhidrato de (S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

35



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 3,4-difluorobenzonitrilo en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y calentando a 120 °C durante 24 h en la etapa b).

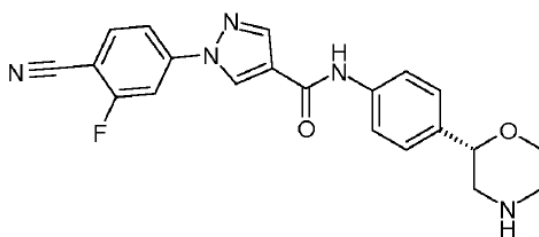
40

Sólido blanco. EM (ISP): 392,1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 24

45

Clorhidrato de (S)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2,4-difluorobenzonitrilo en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y calentando a 120 °C durante 24 h en la etapa b).

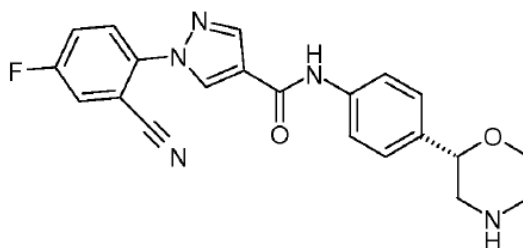
5

Sólido amarillo. EM (ISP): 392,3 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 25

10

Clorhidrato de (S)-1-(2-ciano-4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



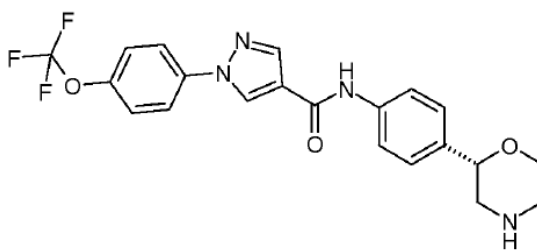
15

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2,4-difluorobenzonitrilo en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y calentando a 120 °C durante 24 h en la etapa b). Sólido de color pardo claro. EM (ISP): 392,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 26

20

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



25

a) 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

30

El clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina (229 mg, 1,0 mmol; CAS 133115-72-7) se suspendió en etanol (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió una solución de 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (2,87 g, 19,9 mmol; CAS 80370-42-9) en etanol (1 ml) y la reacción se agitó durante la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre una solución de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar cristales amarillos (241 mg, 80 %). El producto se usó directamente para la siguiente etapa.

35

b) ácido 1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

40

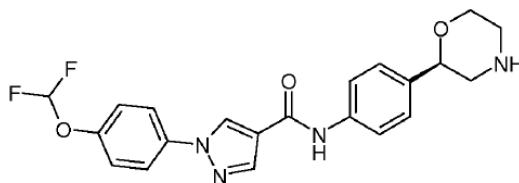
Una suspensión de 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol) en hidróxido de sodio (1,3 ml, 2,66 mmol) se diluyó con etanol (0,2 ml) y se agitó a 80 °C durante 30 min. Después de 30 min, se le añadieron 0,5 ml de etanol y se continuó agitando a 90 °C durante 1 h. La mezcla forma un gel al enfriarse. Se le añadió 1 ml de agua y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. El gel se calentó hasta 80 °C, se le añadió 1 ml de agua y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. El gel se calentó hasta 80 °C, se le añadió 1 ml de agua y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. El gel se calentó hasta 80 °C, se le añadió 1 ml de agua y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. El gel se calentó hasta 80 °C, se le añadió 1 ml de agua y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. El gel se calentó hasta 80 °C, se le añadió 1 ml de agua y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso al 25 % y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$) y se evaporaron para proporcionar un sólido blanquecino (84 mg, 93 %) que mostró mala solubilidad en disolventes orgánicos.

c) (S)-2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

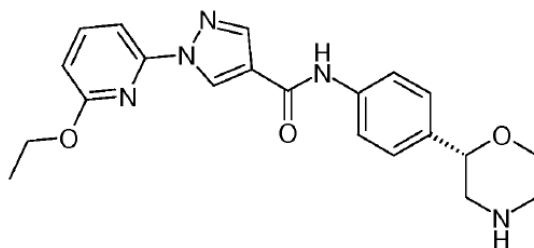
5 El (S)-2-(4-(aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0.216 mmol), ácido 1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (58 mg, 0,21 mmol), HBTU (123 mg, 0,325 mmol) y N-metilmorfolina (65 mg, 71 μ l, 0,65 mmol) se combinaron con DMF (2,5 ml) para dar una solución de color amarillo claro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se vertió en 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (20 g de gel de sílice, acetato de etilo de un 30 a un 50 % en heptano) para proporcionar un sólido blanco (66 mg, 57 %). EM (ISP): 477,1 ($[M-tBu+H]^+$), 533,1 ($[M+H]^+$).

d) clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

15 El (S)-2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,11 mmol) se disolvió en dioxano (0,5 ml) y se le añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 0,42 ml, 1,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min a 60 °C. Después de enfriarla, se le añadió éter, el sólido se separó por filtración, se lavó con éter y se secó a vacío a 60 °C para dar clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida (46 mg, 87 %) como un sólido blanco. EM (ISP): 433,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 27**Clorhidrato de (R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

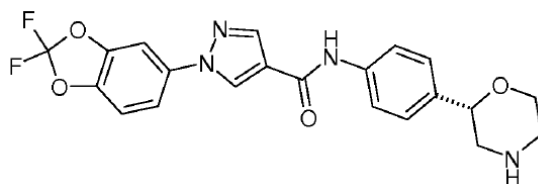
25 El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo 26 usando clorhidrato de 4-(difluorometoxi)fenil-hidrazina en lugar de clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)fenilhidrazina en la etapa a) y (R)-2-(4-(aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-2-(4-(aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en la etapa c). Sólido blanquecino. EM (ISP): 415,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 28**Clorhidrato de (S)-1-(6-etoxipiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-bromo-6-etoxipiridina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y calentando a 120 °C durante 24 h en la etapa b).

Sólido blanco. EM (ISP): 394,1 ($[M+H]^+$).

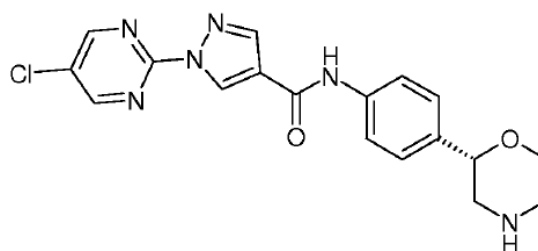
Ejemplo 29**45 Clorhidrato de (S)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se obtuvo de forma análoga al ejemplo 26 usando clorhidrato de (2,2-difluorobenzodioxol-5-il)hidrazina en lugar de clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina en la etapa a). Sólido amarillo. EM (ISP): 429,3 ([M+H]⁺).

Ejemplo 30

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



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 18 usando ácido 1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico en la etapa a) y calentando 30 minutos a 60 °C en lugar de temperatura ambiente en la etapa b).

Sólido blanquecino. EM (ISP): 385,1 ([M+H]⁺).

Preparación de ácido 1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico:

a) 1-(5-cloropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo:

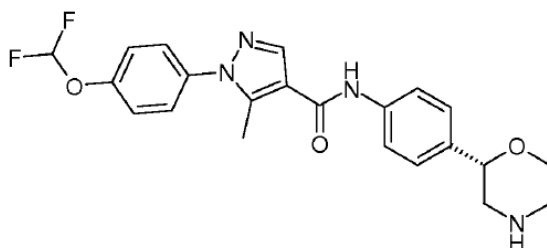
En atmósfera de N₂, la 5-cloro-2-hidrazinilpirimidina (200 mg, 1,38 mmol, equiv.: 1,00) se combinó con etanol (15 ml). Se le añadió HCl 4 M en dioxano (346 µl, 1,38 mmol, equiv.: 1,00) (la mezcla de reacción se convirtió en una solución incolora) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C (la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión blanca). Se le añadió una solución de 2-formil-3-oxopropanoato de etilo (CAS 80370-42-9) (199 mg, 1,38 mmol, equiv.: 1,00) en etanol (2,6 ml) (la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión amarilla oscura) y la reacción se agitó a t.a. durante 1 hora. El disolvente se retiró y la mezcla de reacción se suspendió en CH₂Cl₂, se separó por filtración y se concentró a vacío para proporcionar 230 mg de sólido blanco. EM (ISP): 253,0 ([M+H]⁺).

b) ácido 1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico:

En atmósfera de N₂, el 1-(5-cloropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (230 mg, 910 µmol, equiv.: 1,00) se disolvió en THF (1,5 ml) y agua (0,8 ml). Se le añadió solución de LiOH 1 M en agua (1,18 ml, 1,18 mmol, equiv.: 1,3) (la mezcla de reacción se convirtió en una solución naranja) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se retiró a vacío, luego se diluyó en agua. La solución se acidificó con una solución de HCl 1 M hasta pH = 2; el ácido precipitó; la mezcla se filtró y la torta se secó a vacío, dando lugar a 89 mg de un sólido blanquecino.

Ejemplo 31

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



a) 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo:

5 En atmósfera de N₂, el 3-oxobutanoato de terc-butilo (387 mg, 406 μl, 2,37 mmol, equiv.: 1,00), p-TsOH monohidrato (10 mg, 52,6 μmol, equiv.: 0,0221) se combinaron con 1,1-dimetoxi-N, N-dimetilmetanamina (337 mg, 376 μl, 2,66 mmol, equiv.: 1,12) en un tubo de microondas. La solución amarilla se calentó a 130 °C durante 15 min. La solución roja oscura resultante se concentró a vacío y se disolvió en acetonitrilo (1,8 ml). Se le añadieron trietilamina (1,83 g, 2,5 ml, 18,1 mmol, equiv.: 7,61) y clorhidrato de (4-(difluorometoxi)fenil)hidrazina (0,500 g, 2,37 mmol, equiv.: 1,00).
10 La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc; se extrajo; la fase orgánica se secó sobre MgSO₄; se filtró; se concentró a vacío: 781 mg. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc de un 70,5 % a un 15 % en heptano).

Sólido amarillo. EM (ISP): 325,1 ([M+H]⁺).

15 Además, se aislaron 65 mg de 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. EM (ISP): 325,1 ([M+H]⁺).

b) (S)-2-(4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo:

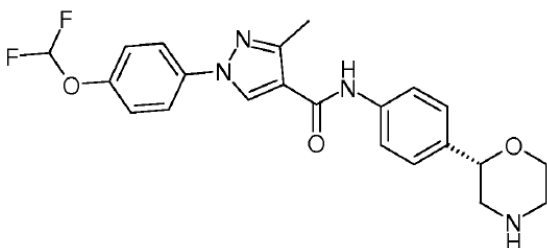
20 En atmósfera de N₂, el 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 308 μmol, equiv.: 1,00) se disolvió en DCM (5,00 ml). Se le añadieron trietilsilano (343 mg, 468 μl, 2,95 mmol, equiv.: 9,55) y TFA (696 mg, 468 μl, 6,11 mmol, equiv.: 19,8) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 4 días. Los reactivos y el disolvente se evaporaron; se secaron a alto vacío. El residuo se trituró en DCM (3 veces) y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (1,00 ml). Se le añadió gota a gota 1-cloro-N,N2-trimetilpropenilamina (47,4 mg, 46,9 μl, 355 μmol, equiv.: 1,15). Después de 10 minutos a t.a., se le añadió una solución que contenía (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (94,4 mg, 339 μmol, equiv.: 1,1) y etildiisopropilamina (120 mg, 153 μl, 925 μmol, equiv.: 3,00) en DCM (1,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y solución de ácido cítrico 1 M; la fase orgánica se secó sobre MgSO₄; se filtró; se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 20 g, EtOAc de un 5 % a un 50 % en heptano) dando lugar a 114 mg de un sólido blanco. EIC: 527,5 (M-H)-

c) clorhidrato de (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida:

35 En atmósfera de N₂, el (S)-2-(4-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)fenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 272 μmol, equiv.: 1,00) se disolvió en dioxano (0,5 ml). Se le añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (1,02 ml, 4,09 mmol, equiv.: 15) (la mezcla de reacción se convirtió en una solución amarilla). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se trituró en CH₂Cl₂; se filtró y se secó a alto vacío, dando lugar a 124 mg de sólido blanco. EM (ISP): 429,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 32

45 **Clorhidrato de (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

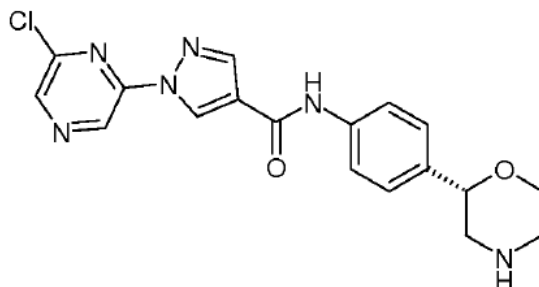


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 31 usando 1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de terc-butilo, aislado en la etapa a), en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP): 429,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 33

5

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

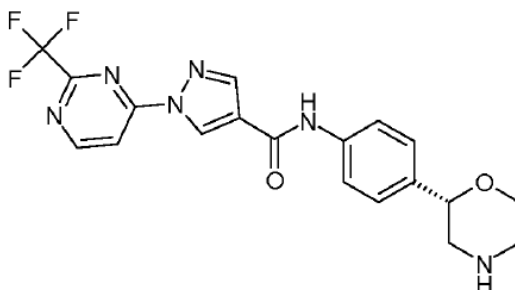


10 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 18 usando ácido 1-(6-cloropirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 1-(6-metoxipiridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico. Sólido blanco. EM (ISP): 385,1 ([M+H]⁺).

15 Preparación de ácido 1-(6-cloropirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico: de manera análoga al ácido 1-(5-cloro-pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (ejemplo 30 a-b) usando clorhidrato de 2-cloro-6-hidrazinilpirazina en lugar de 5-cloro-2-hidrazinilpirimidina en la etapa a).

Ejemplo 34

20 Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



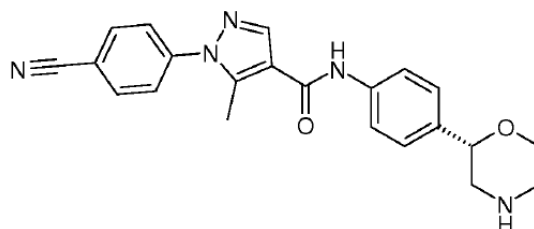
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometilo) en la etapa b).

Sólido blanco. EM (ISP): 419,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 35

30

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

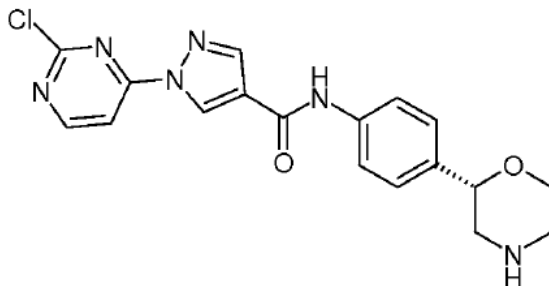


35 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 31 usando clorhidrato de 4-hidrazinilbenzocitrilo en lugar de clorhidrato de (4-(difluorometoxi)fenil)hidrazina y 3-oxobutanoato de metilo en lugar de 3-oxobutanoato de terc-butilo en la etapa a).

Sólido blanco. EM (ISP): 388,4 ([M+H]⁺).

Ejemplo 36**Clorhidrato de (S)-1-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

5



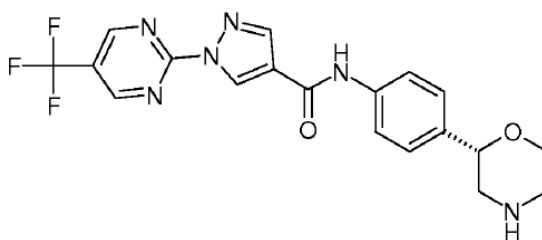
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2,4-dicloropirimidina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y 2,5 horas a temperatura ambiente en la etapa b).

10

Sólido blanco. EM (ISP): 385,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 37**Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

15



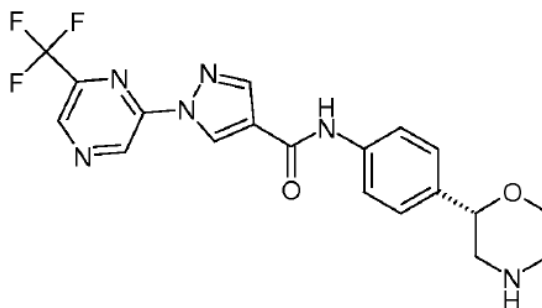
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y 1 hora a 120 °C en la etapa b).

20

Sólido blanquecino. EM (ISP): 419,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 38**Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**

25



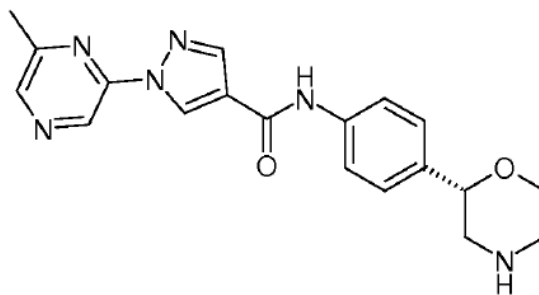
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-yodo-6-(trifluorometil)pirazina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y 1 hora a 120 °C en la etapa b).

30

Sólido blanquecino. EM (ISP): 419,0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 39**Clorhidrato de (S)-1-(6-metilpirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

35

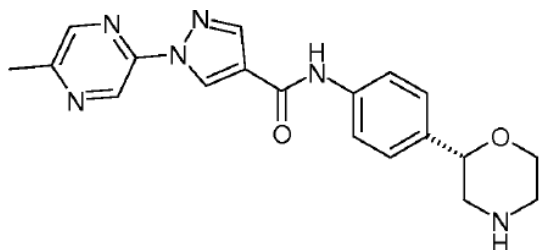


5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-cloro-6-metilpirazina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y 1 hora a 120 °C en la etapa b).

Sólido blanquecino. EM (ISP): 365,2 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 40

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

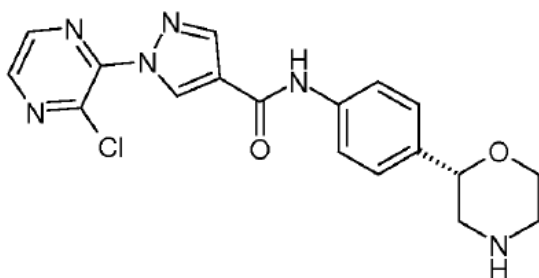


15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-cloro-5-metilpirazina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y 1 hora a 120 °C en la etapa b).

Sólido blanquecino. EM (ISP): 365,2 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 41

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



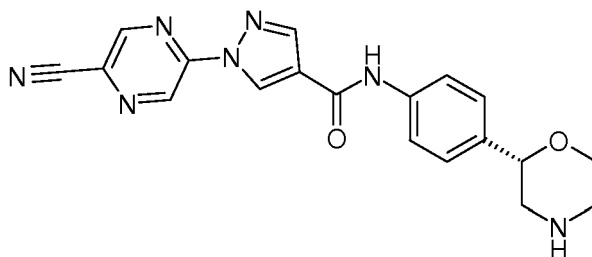
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2,3-dicloropirazina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y 1 hora a 120 °C en la etapa b).

Sólido blanco. EM (ISP): 385,0 ([M+H]⁺).

30

Ejemplo 42

Clorhidrato de (S)-1-(5-cianopirrazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

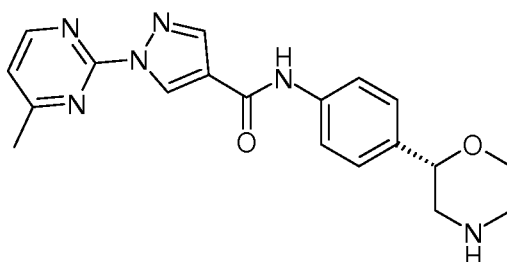


El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 5-bromopirazin-2-carbonitrilo en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y 1 hora a 120 °C en la etapa b). Sólido amarillo claro. EM (ISP): 376,1 ([M+H]⁺).

5

Ejemplo 43

Clorhidrato de (S)-1-(4-metilpirimidin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



10

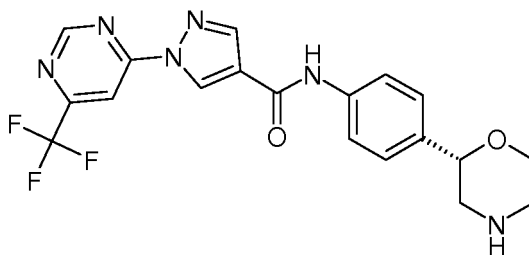
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-bromo-4-metilpirimidina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

15 Sólido blanquecino. EM (ISP): 365,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 44

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

20



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 4-cloro-6-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

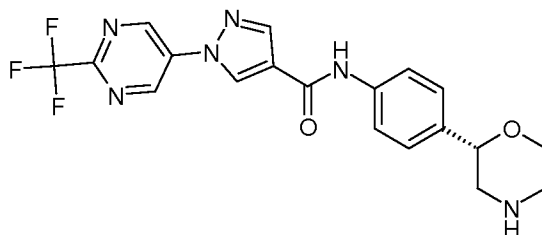
25

Sólido blanquecino. EM (ISP): 419,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 45

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

30

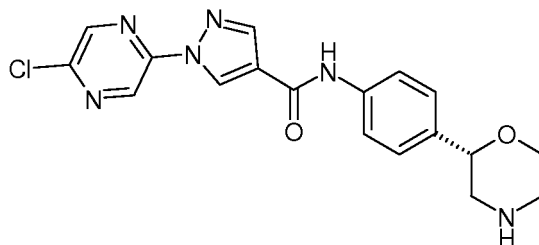


El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 5-cloro-2-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b). Sólido blanquecino. EM (ISP): 419,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 46

5

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

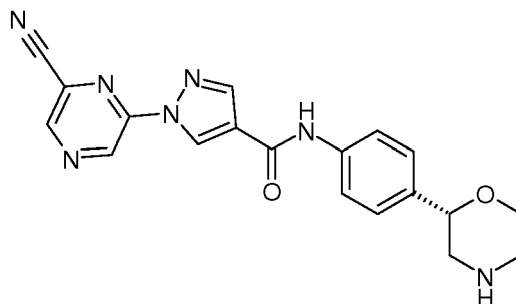


10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2,5-dicloropirazina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

Sólido blanquecino. EM (ISP): 385,0 ($[M+H]^+$).

15 Ejemplo 47

Clorhidrato de (S)-1-(6-cianopirrazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



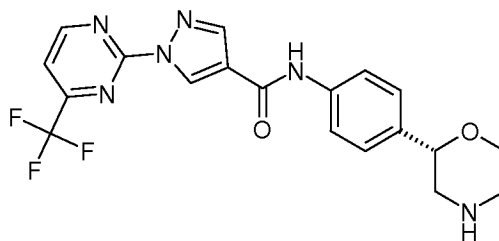
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 6-cloropirazina-2-carbonitrilo en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

Sólido amarillo claro. EM (ISP): 376,1 ($[M+H]^+$).

25

Ejemplo 48

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



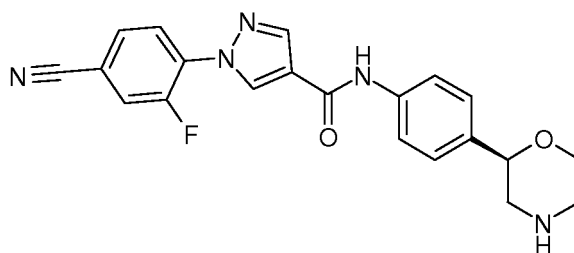
30

El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

35 Sólido blanquecino. EM (ISP): 419,2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 49

Clorhidrato de (R)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

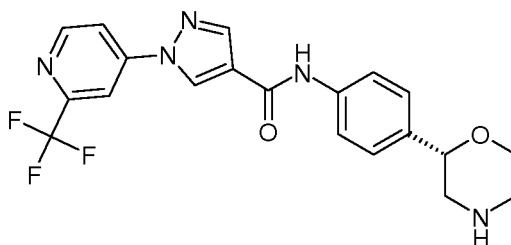


5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 3,4-difluorobenzonitrilo en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina y (R)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo y calentando a 120 °C durante 24 h en la etapa b).

Sólido amarillo claro. EM (ISP): 392,3 ([M+H]⁺).

10 Ejemplo 50

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida

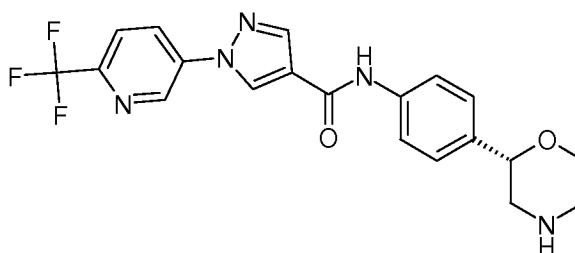


15 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 4-cloro-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

Sólido blanco. EM (ISP): 418,2 ([M+H]⁺).

20 Ejemplo 51

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



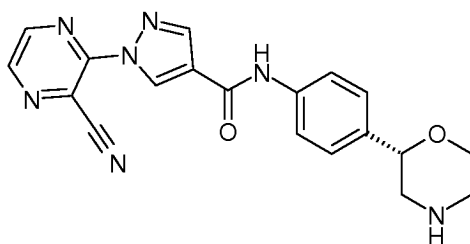
25 El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

30 Sólido blanco. EM (ISP): 418,2 ([M+H]⁺).

Ejemplo 52

Clorhidrato de (S)-1-(3-cianopirrazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

35



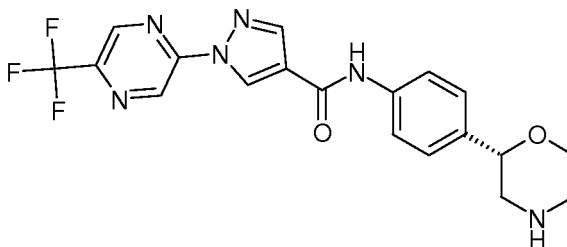
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 3-cloropirazin-2-carbonitrilo en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

5

Sólido blanco. EM (ISP): 376,4 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 53

10 **Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b).

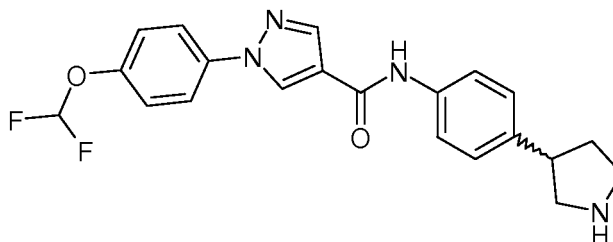
15

Sólido amarillo claro. EM (ISP): 419,9 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 54

20

(4-Pirrolidin-3-il-fenil)-amida del ácido (RS)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



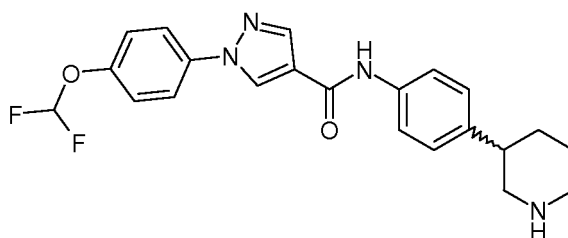
25

El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 26 usando clorhidrato de 4-(difluorometoxi)fenil-hidrazina en lugar de clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)fenil)hidrazina en la etapa a) y (RS)-3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en la etapa c). Sólido blanco. EM (ISP): 399,16 ($[M+H]^+$).

30

Ejemplo 55

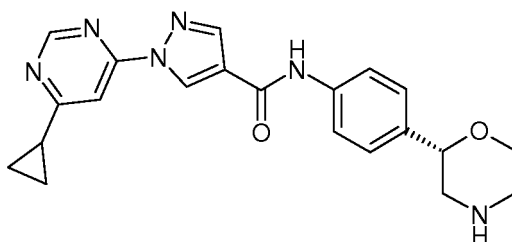
Clorhidrato de (4-piperidin-3-il-fenil)-amida del ácido (RS)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto del título se obtuvo de manera análoga al ejemplo 26 usando clorhidrato de 4-(difluorometoxi)fenil-hidrazina en lugar de clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)fenilhidrazina en la etapa a) y (RS)-3-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (S)-2-(4-aminofenil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en la etapa c). Sólido blanco. EM (ISP): 413,6 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 56

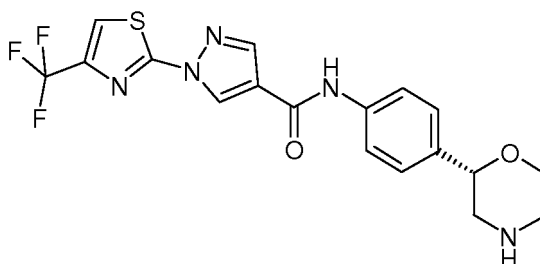
Clorhidrato de (S)-1-(6-ciclopropilpirimidin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 14 usando 4-cloro-6-ciclopropilpirimidina en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP): 391,6 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 57

Clorhidrato de (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó de forma análoga al ejemplo 14 usando 2-bromo-4-(trifluorometil)tiazol en lugar de 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina en la etapa b). Sólido blanco. EM (ISP): 424,4 ($[M+H]^+$).

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Específicamente, se ha descubierto que los compuestos de la presente invención tienen una buena afinidad por los receptores asociados a aminas en cantidades mínimas (TAAR), especialmente TAAR1. Los compuestos se han investigado de acuerdo con la prueba dada a continuación.

Materiales y procedimientos

Construcción de plásmidos de expresión de TAAR y líneas celulares transfectadas de forma estable

Para la construcción de plásmidos de expresión, se amplificaron las secuencias codificantes de TAAR1 de ser humano, de rata y de ratón a partir del ADN genómico esencialmente como se describe por Lindemann et al. [14]. Se usó el sistema de PCR Expand High Fidelity (Roche Diagnostics) con Mg^{2+} 1,5 mM y los productos de PCR purificados se clonaron en el vector de clonación pCR2.1-TOPO (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los productos de PCR se subclonaron en el vector pIRESneo2 (BD Clontech, Palo Alto, California) y se verificó la secuencia de los vectores de expresión antes de su introducción en líneas celulares.

Se cultivaron células HEK293 (ATCC n.º CRL-1573) esencialmente como se describe por Lindemann et al. (2005). Para la generación de líneas celulares transfectadas de forma estable, las células HEK293 se transfectaron con los plásmidos de expresión pIRESneo2 que contenían las secuencias codificantes de TAAR (descritas anteriormente) con Lipofectamine 2000 (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y 24 horas después de la transfección se complementó el medio de cultivo con 1 mg/ml de G418 (Sigma, Buchs, Suiza). Después de un periodo de cultivo de aproximadamente 10 días, se aislaron los clones, se expandieron y se sometieron a prueba para determinar su sensibilidad a aminas en cantidades mínimas (todos los compuestos adquiridos de Sigma) con el sistema de inmunoensayo enzimático (EIA) Biotrak de AMPc (Amersham) siguiendo el procedimiento de EIA sin acetilación proporcionado por el fabricante. Las líneas de células monoclonales que mostraban una CE_{50} estable

durante un periodo de cultivo de 15 pases se usaron para todos los estudios posteriores.

Ensayo de unión a radioligando en TAAR1 de rata

5 Preparación de la membrana y unión del radioligando.

Las células HEK-293 que expresaban de forma estable el TAAR1 de rata se mantuvieron a 37 °C y un 5 % de CO₂ en medio DMEM rico en glucosa, que contenía suero bovino fetal (10 %, inactivado por calor durante 30 min a 56 °C), penicilina/estreptomicina (1 %) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Las células se liberaron de los matraces de cultivo usando tripsina/EDTA, se recogieron, se lavaron dos veces con PBS enfriado en hielo (sin Ca²⁺ y Mg²⁺), se sedimentaron a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, se congelaron y se almacenaron a -80 °C. Los sedimentos congelados se suspendieron en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 10 mM y se homogeneizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14 000 rpm durante 20 s. El homogeneizado se centrifugó a 48 000 x g durante 30 minutos a 4 °C. Posteriormente, el sobrenadante se retiró y se descartó, y el sedimento se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM usando el Polytron (20 s a 14 000 rpm). Este procedimiento se repitió y el sedimento final se resuspendió en HEPES-NaOH que contenía EDTA 0,1 mM y se homogeneizó usando el Polytron. Típicamente, se almacenaron alícuotas de 2 ml de porciones de membrana a -80 °C. Con cada nuevo lote de membrana, se determinó la constante de disociación (Kd) mediante una curva de saturación. El radioligando de TAAR1 ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en el documento WO 2008/098857) se usó a una concentración igual al valor de Kd calculado, que era habitualmente de aproximadamente 2,3 nM, dando como resultado la unión de aproximadamente un 0,2 % del radioligando y una unión específica que representa aproximadamente un 85 % de la unión total. La unión no específica se definió como la cantidad de ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina unida en presencia de ligando sin marcar 10 µM. Todos los compuestos se sometieron a prueba en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM a 10 µM) por duplicado. Los compuestos de prueba (20 µl/pocillo) se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (TreffLab) y se le añadieron 180 µl de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenían MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de unión), 300 µl del radioligando ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina a una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 µl de las membranas (resuspendidas a 50 µg de proteína por ml). Las placas de 96 pocillos profundos se incubaron durante 1 hora a 4 °C. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de vidrio GF/C (Perkin Elmer) empapadas previamente durante 1 hora en polietilenimina (0,3 %) y lavados 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. Después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (PerkinElmer), la placa Unifilter-96 se precintó y, después de 1 hora, se midió la radioactividad usando un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

Ensayo de unión a radioligando en TAAR1 de ratón

Preparación de la membrana y unión del radioligando.

Las células HEK-293 que expresaban de forma estable el TAAR1 de ratón se mantuvieron a 37 °C y un 5 % de CO₂ en medio DMEM rico en glucosa, que contenía suero bovino fetal (10 %, inactivado por calor durante 30 min a 56 °C), penicilina/estreptomicina (1 %) y 375 µg/ml de geneticina (Gibco). Las células se liberaron de los matraces de cultivo usando tripsina/EDTA, se recogieron, se lavaron dos veces con PBS enfriado en hielo (sin Ca²⁺ y Mg²⁺), se sedimentaron a 1000 rpm durante 5 minutos a 4 °C, se congelaron y se almacenaron a -80 °C. Los sedimentos congelados se suspendieron en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 10 mM y se homogeneizaron con un Polytron (PT 6000, Kinematica) a 14 000 rpm durante 20 s. El homogeneizado se centrifugó a 48 000 x g durante 30 minutos a 4 °C. Posteriormente, el sobrenadante se retiró y se descartó, y el sedimento se resuspendió en 20 ml de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenía EDTA 0,1 mM usando el Polytron (20 s a 14 000 rpm). Este procedimiento se repitió y el sedimento final se resuspendió en HEPES-NaOH que contenía EDTA 0,1 mM y se homogeneizó usando el Polytron. Típicamente, se almacenaron alícuotas de 2 ml de porciones de membrana a -80 °C. Con cada nuevo lote de membrana, se determinó la constante de disociación (Kd) mediante una curva de saturación. El radioligando de TAAR1 ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina (descrito en el documento WO 2008/098857) se usó a una concentración igual al valor de Kd calculado, que era habitualmente de aproximadamente 0,7 nM, dando como resultado la unión de aproximadamente un 0,5% del radioligando y una unión específica que representa aproximadamente un 70% de la unión total. La unión no específica se definió como la cantidad de ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina unida en presencia de ligando sin marcar 10 µM. Todos los compuestos se sometieron a prueba en un amplio intervalo de concentraciones (10 pM a 10 µM) por duplicado. Los compuestos de prueba (20 µl/pocillo) se transfirieron a una placa de 96 pocillos profundos (TreffLab) y se le añadieron 180 µl de HEPES-NaOH (20 mM, pH 7,4) que contenían MgCl₂ (10 mM) y CaCl₂ (2 mM) (tampón de unión), 300 µl del radioligando ³[H]-(S)-4-[(etil-fenil-amino)-metil]-4,5-dihidro-oxazol-2-ilamina a una concentración de 3,3 x Kd en nM y 500 µl de las membranas (resuspendidas a 60 µg de proteína por ml). Las placas de 96 pocillos profundos se incubaron durante 1 hora a 4 °C. Las incubaciones se terminaron por filtración rápida a través de placas Unifilter-96 (Packard Instrument Company) y filtros de vidrio GF/C (Perkin Elmer) empapadas previamente durante 1 hora en polietilenimina (0,3 %) y lavados 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. Después de la adición de 45 µl de Microscint 40 (PerkinElmer), la placa Unifilter-96 se precintó

ES 2 654 653 T3

y, después de 1 hora, se midió la radioactividad usando un contador de centelleo de microplacas TopCount (Packard Instrument Company).

5 Los compuestos muestran un valor de K_i (μM) en TAAR1 de ratón o de rata en el intervalo de $< 0,2 \mu\text{M}$ como se muestra en la tabla a continuación.

Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata	Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata	Ejemplo	K_i (μM) ratón/rata
1	0,0086/ 0,229	20	0,0041 / 0,0059	39	0,0088/ 0,0435
2	0,0144/ 0,4014	21	0,0017/ 0,004	40	0,0119/ 0,1258
3	0,0025/ 0,0165	22	0,001/ 0,0014	41	0,0275/ 0,0814
4	0,0007/ 0,0033	23	0,0041/ 0,007	42	0,0199/ 0,0326
5	0,0015/ 0,0039	24	0,0175/ 0,0154	43	0,0554/ 0,315
6	0,0028/ 0,007	25	0,0082/ 0,0078	44	0,0099/ 0,0041
7	0,0016/ 0,0046	26	0,0007 0,0005	45	0,0214/ 0,0059
8	0,0089/ 0,0147	27	0,0013/ 0,001	46	0,0031/ 0,0056
9	0,0017/ 0,0043	28	0,0008/ 0,0022	47	0,0195/ 0,0345
10	0,0012/ 0,0041	29	0,0023/ 0,0014	48	0,0531/ 0,1486
11	0,0023/ 0,0023	30	0,0166/ 0,1352	49	0,0049/ 0,0033
12	0,0012/ 0,0011	31	0,0013/ 0,045	50	0,0077/ 0,0038
13	0,0023/ 0,0072	32	0,0008/ 0,0002	51	0,0064/ 0,0048
14	0,0013/ 0,0019	33	0,0032/ 0,0068	52	0,0179/ 0,0451
15	0,0016/ 0,0036	34	0,0054/ 0,0035	53	0,0082/ 0,0038
16	0,0035/ 0,0029	35	0,0601/ 0,167	54	0,0016/ 0,0011
17	0,0021 / 0,0015	36	0,0086/ 0,0054	55	0,002/ 0,003
18	0,001/ 0,0029	37	0,0615/ 0,0931	56	0,0051/ 0,0052
19	0,0135/ 0,016	38	0,0075/ 0,0059	57	0,0019/ 0,0011

10 Se pueden usar los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la

administración también se puede efectuar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

5 Los compuestos de fórmula I se pueden procesar con vehículos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Por ejemplo, los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, habitualmente no se requieren vehículos en el caso de
10 cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

15 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

20 Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo terapéuticamente inerte también son un objetivo de la presente invención, como lo es un procedimiento para su producción, que comprende proporcionar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

25 Las indicaciones lo más preferentes de acuerdo con la presente invención son las que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo, el tratamiento o prevención de la depresión, psicosis, enfermedad de Parkinson, ansiedad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y diabetes.

30 La dosis puede variar en límites amplios y, por supuesto, se tiene que ajustar a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se puede administrar la dosificación diaria como dosis única o en dosis divididas y, además, también se puede exceder el límite superior cuando se encuentre indicado.

35

Formulación de comprimidos (granulación por vía húmeda)

<u>Unidad</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/comprimido</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Celulosa microcristalina	30	30	30	150
5.	Estearato de magnesio	1	1	1	1
	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

40

1. Mezclar los elementos 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.

2. Secar el granulado a 50 °C.

45

3. Pasar el granulado a través de un equipo de molienda adecuado.

4. Añadir el elemento 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

50

Formulación de cápsulas

<u>Unidad</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	Compuesto de fórmula I	5	25	100	500
2.	Lactosa hidratada	159	123	148	---
3.	Maicena	25	35	40	70
4.	Talco	10	15	10	25
5.	Estearato de magnesio	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

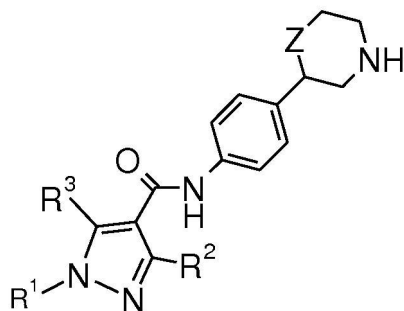
1. Mezclar los elementos 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los elementos 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Cargar en una cápsula adecuada.

5

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



I

5

en la que

R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₇ sustituido con hidroxilo; o es piridin-2, 3 o 4-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ sustituido con halógeno, o alcoxi C₁₋₇ sustituido con hidroxilo; o es pirimidin-2, 4 o 5-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo-C₃₋₆, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo o alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, o es pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo o ciano, o es 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo o es tiazolilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno;

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

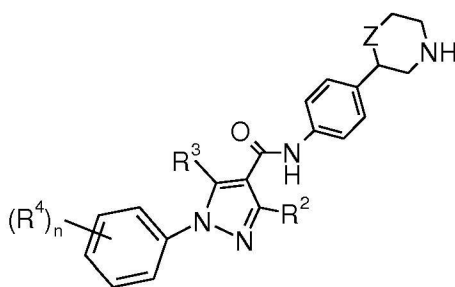
20 R³ es hidrógeno, amino o alquilo C₁₋₇;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

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

25

2. Un compuesto de fórmula IA de acuerdo con la reivindicación 1,



IA

30 en la que

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

35 R³ es hidrógeno, amino o alquilo C₁₋₇;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ sustituido con halógeno o alcoxi C₁₋₇ sustituido con hidroxilo;

n es 1 o 2

40

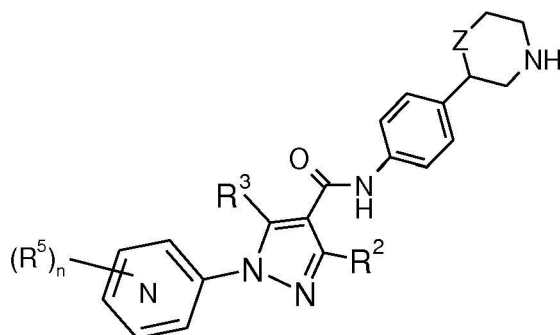
Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

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

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que los compuestos son

- 5 (S)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-5-amino-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-metoxifenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 10 (S)-1-(4-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-1-(4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-bromo-2-cianofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 15 (S)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-ciano-3-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(2-ciano-4-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 20 (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-cianofenil)-5-metil-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (R)-1-(4-ciano-2-fluorofenil)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 25 (4-pirrolidin-3-il-fenil)-amida del ácido (RS)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico o
 (4-piperidin-3-il-fenil)-amida del ácido (RS)-1-(4-difluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico.

4. Un compuesto de fórmula IB de acuerdo con la reivindicación 1,



IB

30 en la que



es piridin-2, 3 o 4-ilo;

35 R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R³ es hidrógeno, amino o alquilo C₁₋₇;

40 R⁵ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, ciano, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ sustituido con halógeno, alcoxi C₁₋₇ sustituido con hidroxilo;

n es 1 o 2;

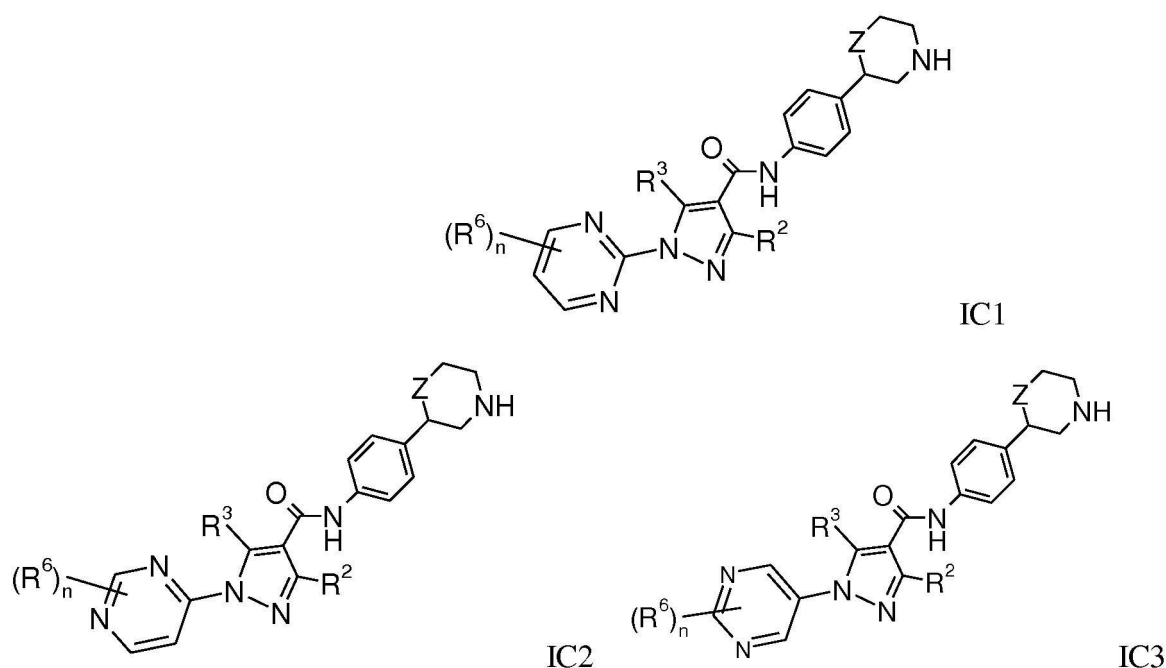
45 Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

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

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que los compuestos son

- 5 (S)-1-(5-cloropiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-cianopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-yodopiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-cloropiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(2-bromopiridin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(6-metoxipiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 10 (S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(2-cloropiridin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(6-etoxipiridin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida o
 15 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

6. Un compuesto de fórmula IC1, IC2 y IC3 de acuerdo con la reivindicación 1,



20 en la que

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

25 R³ es hidrógeno, amino o alquilo C₁₋₇;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo;

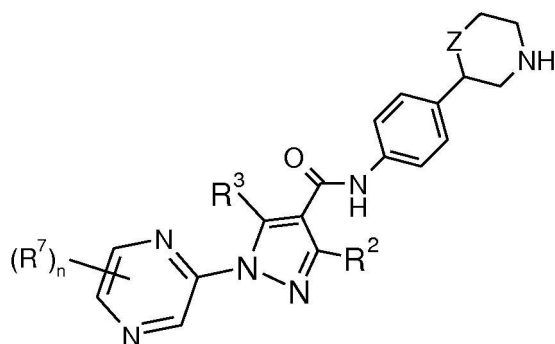
30 Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

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

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, en el que los compuestos son

- 35 (S)-1-(5-cloropirimidin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(2-cloropirimidin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(4-metilpirimidin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 40 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(6-ciclopropilpirimidin-4-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

8. Un compuesto de fórmula ID de acuerdo con la reivindicación 1,

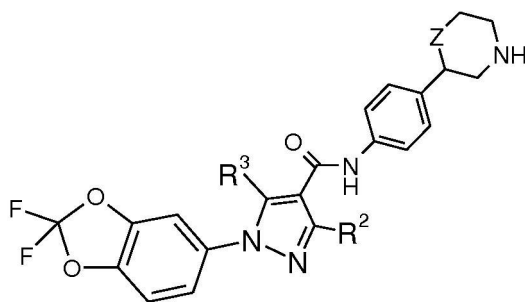


ID

- 5 en la que
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- 10 R³ es hidrógeno, amino o alquilo C₁₋₇;
- R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo C₁₋₇ sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₇ sustituido con hidroxilo o ciano;
- 15 Z es un enlace, -CH₂- u -O-;
- o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 8, en el que los compuestos son
- 20 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(6-metilpirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-metilpirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-cloropirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(5-cianopirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 25 (S)-1-(5-cloropirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(6-cianopirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida
 (S)-1-(3-cianopirazin-2-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida o
 (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

30 10. Un compuesto de fórmula IE de acuerdo con la reivindicación 1,



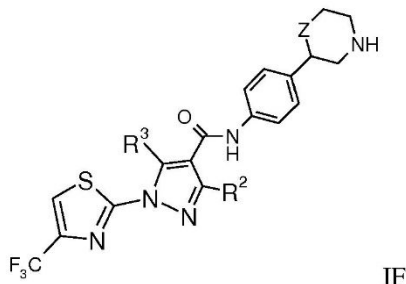
IE

- 35 en la que
- R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- R³ es hidrógeno, amino o alquilo C₁₋₇;
- 40 Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

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

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 10, en el que el compuesto es (S)-1-(2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

12. Un compuesto de fórmula IF de acuerdo con la reivindicación 1,



10 en la que

R² es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

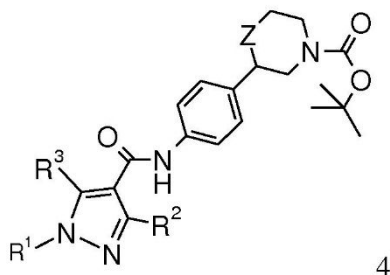
15 R³ es hidrógeno, amino o alquilo C₁₋₇;

Z es un enlace, -CH₂- u -O-;

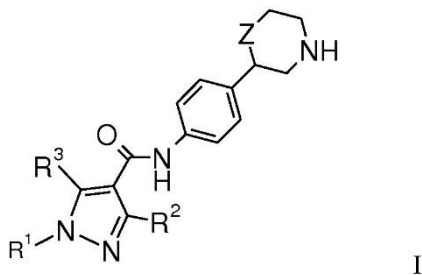
20 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente adecuada del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12, en el que el compuesto es (S)-N-(4-(morfolin-2-il)fenil)-1-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)-1H-pirazol-4-carboxamida.

25 14. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, comprendiendo el procedimiento escindir el grupo protector de los compuestos de fórmula



30 para formar un compuesto de fórmula I



35 y, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en las que los sustituyentes son como se describe en la reivindicación 1.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 –13 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, jaqueca, hipertensión, drogadicción, trastornos metabólicos, trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y la asimilación de la energía, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

15 17. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 para su uso como sustancias activas terapéuticas.

20 18. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 para su uso en el tratamiento de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, jaqueca, hipertensión, drogadicción, trastornos metabólicos, trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y la asimilación de la energía, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.

25 19. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13 para la preparación de medicamentos para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la depresión, trastornos de ansiedad, trastorno bipolar, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastornos relacionados con el estrés, trastornos psicóticos, esquizofrenia, enfermedades neurológicas, enfermedad de Parkinson, trastornos neurodegenerativos, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, jaqueca, hipertensión, drogadicción, trastornos metabólicos, trastornos de la conducta alimentaria, diabetes, complicaciones diabéticas, obesidad, dislipidemia, trastornos del consumo y la asimilación de la energía, trastornos y disfunción de la homeostasis de la temperatura corporal, trastornos del sueño y del ritmo circadiano y trastornos cardiovasculares.