

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 791 252**

(51) Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61K 31/03** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2015 PCT/US2015/045413**  
(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2016 WO16025918**  
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2015 E 15775837 (6)**  
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3180315**

---

(54) Título: **Pirazoles**

(30) Prioridad:

**15.08.2014 US 201462037815 P**  
**13.04.2015 US 201562146629 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.11.2020**

(73) Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)**  
1125 Trenton-Harbourton Road  
Titusville, NJ 08560, US

(72) Inventor/es:

**SCHINDLER, RUDOLF;**  
**LANKAU, HANS-JOACHIM;**  
**HÖFGEN, NORBERT;**  
**GRUNWALD, CHRISTIAN;**  
**EGERLAND, UTE;**  
**LANGEN, BARBARA;**  
**DOST, RITA;**  
**HAGE, THORSTEN y**  
**WARD, SIMON**

(74) Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 791 252 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

Pirazoles

## 5 CAMPO TÉCNICO

**[0001]** La invención se refiere a derivados de pirazol y el uso de estos compuestos para el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

**[0002]** El glutamato es uno de los neurotransmisores excitadores principales que se encuentra ampliamente diseminado en el cerebro. La primera indicación de su papel como mensajero excitador fue en la década de 1950 cuando se observó que la administración intravenosa de glutamato inducía convulsiones. Sin embargo, la detección del sistema neurotransmisor glutamatérgico completo con sus diversos receptores no tuvo lugar antes de los años 1970 y 1980 cuando se desarrollaron numerosos antagonistas o, como en el caso de PCP y ketamina, se identificaron como antagonistas. Finalmente, en la década de 1990, la biología molecular proporcionó las herramientas para la clasificación de los receptores glutamatérgicos.

**[0003]** El glutamato es un neurotransmisor excitador principal en el sistema nervioso central de los mamíferos y los receptores de N-metilo-D-aspartato (NMDA) son un subtipo de receptores de glutamato ionotrópicos que median la transmisión sináptica excitadora en el cerebro. Los receptores NMDA se distribuyen de forma ubicua en todo el cerebro y juegan un papel clave en la plasticidad sináptica, la sinaptogénesis, la excitotoxicidad, la adquisición de memoria y el aprendizaje. Los receptores NMDA son distintos de otros subtipos principales de receptores ionotrópicos de glutamato (receptores AMPA y kainato) en el sentido de que están bloqueados por  $Mg^{2+}$  en potenciales de membrana en reposo, son altamente permeables a  $Ca^{2+}$ , y requieren coactivación por dos neurotransmisores distintos: glutamato y glicina (o D-serina) (Traynelis SF et al., Pharmacol Rev. 2010; 62 (3): 405-96). La entrada de  $Ca^{2+}$  a través de los receptores NMDA desencadena cascadas de señalización y regula la expresión génica que es crítica para diferentes formas de plasticidad sináptica, incluida la potenciación a largo plazo de la eficacia de la sinapsis (LTP) (Berberich S et al., Neuropharmacology 2007; 52 (1): 77-86) y depresión a largo plazo (LTD) (Massey, PV et al., J Neurosci. 2004; 24 (36): 7821-8).

**[0004]** La gran mayoría de los receptores NMDA de mamíferos forman un heterotetrámero compuesto por dos unidades obligatorias de GluN1 y dos subunidades variables del receptor de GluN2 codificadas por el gen GRIN1 y uno de los cuatro genes GRIN2, respectivamente. Una o ambas subunidades GluN2 pueden reemplazarse potencialmente por una subunidad GluN3A o GluN3B. El producto del gen GRIN1 tiene 8 variantes de empalme, mientras que hay 4 genes GRIN2 diferentes (GRIN2A-D) que codifican cuatro subunidades GluN2 distintas. El sitio de unión a glicina está presente en la subunidad GluN1 y el sitio de unión a glutamato está presente en la subunidad GluN2.

**[0005]** Las subunidades GluNR2 juegan un papel dominante en la determinación de las propiedades funcionales y farmacológicas del ensamblaje del receptor NMDA y exhiben una distribución distinta en diferentes áreas del cerebro. Por ejemplo, las subunidades GluN2B se expresan principalmente en el cerebro anterior en el cerebro de los mamíferos adultos (Paoletti P et al., Nat Rev Neurosci. 2013; 14 (6): 383-400; Watanabe M et al., J Comp Neurol. 1993; 338 (3): 377-90) y están implicados en el aprendizaje, el procesamiento de la memoria, el estado de ánimo, la atención, la emoción y la percepción del dolor (Cull-Candy S et al., Curr Opin Neurobiol. 2001; 11 (3): 327-35).

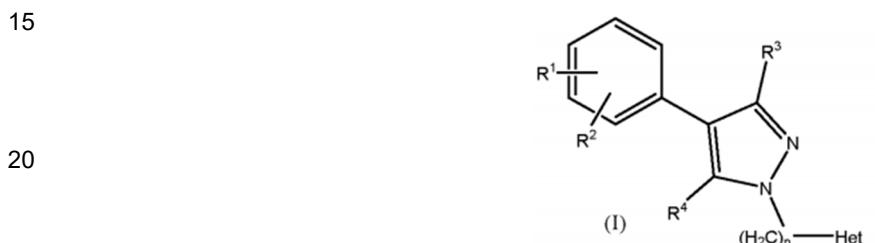
**[0006]** Los compuestos que modulan la función del receptor NMDA que contiene GluN2B pueden ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluidos, entre otros, el trastorno bipolar, el trastorno depresivo mayor (Miller OH et al., eLife. 2014; 3: e03581; Li N et al., Biol Psychiatry, 2011; 69 (8): 754-61), depresión resistente al tratamiento (Preskorn SH et al., J Clin Psychopharmacol. 2008; 28 (6): 631-7) y otros trastornos del estado de ánimo (p. ej., depresión posparto, trastorno afectivo estacional y similares), enfermedad de Alzheimer (Hanson JE et al., Neurobiol Dis. 2015; 74: 254-62; Li S et al., J Neurosci. 2011; 31 (18): 6627-38), enfermedad de Parkinson (Duty S, CNS Drugs. 2012; 26 (12): 1017-32; Steele-Collier K et al., Exp Neurol. 2000; 163 (1): 239-43; Leaver KR et al. Clin Exp Pharmacol Physiol,2008; 35 (11): 1388-94), corea de Huntington (Tang TS et al., Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2005; 102 (7): 2602-7; Li L et al., J Neurophysiol. 2004; 92 (5): 2738-46), esclerosis múltiple (Grasselli G et al., Br J Pharmacol. 2013; 168 (2): 502-17; Farjam M et al., Iran J Pharm Res. 2014; 13 (2): 695-705), deterioro cognitivo (Wang D et al. 2014, Expert Opin Ther Targets Expert Opin Ther Targets, 2014; 18 (10): 1121-30), lesión en la cabeza (Bullock MR et al., Ann NY Acad Sci. 1999; 890: 51-8), lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular (Yang Y et al., J Neurosurg. 2003; 98 (2): 397-403), epilepsia (Naspolini AP et al., Epilepsia Res. 2012 Jun; 100 (1-2): 12-9), trastornos del movimiento (p. ej. discinesias) (Morissette M et al., Mov Disord. 2006; 21 (1): 9-17), diversas enfermedades neurodegenerativas (p. ej. esclerosis lateral amiotrófica (Fuller PI et al., Neurosci Lett. 2006; 399 (1-2): 157-61) o neurodegeneración asociada con infecciones bacterianas o crónicas), dolor (p. ej., dolor crónico, cáncer, postoperatorio y neuropático (Wu LJ y Zhuo M, Neurotherapeutics, 2009; 6 (4): 693-702), neuropatía diabética, migraña (Peeters M et al., J Pharmacol Exp Ther. 2007; 321 (2): 564-72), isquemia cerebral (Yuan H et al., Neuron. 2015; 85 (6): 1305-18), esquizofrenia (Grimwood S et al., Neuroreport. 1999; 10 (3): 461-5), encefalitis (Dalmat J. et

al. al., Lancet Neurol. 2008; 7 (12): 1091-8.), autismo y trastornos del espectro autista (Won H. et al., Nature. 2012; 486 (7402): 261-5), trastornos de la memoria y el aprendizaje (Tang, YP et al., Nature. 1999; 401 (6748): 63-9), trastorno obsesivo compulsivo (Arnold PD et al., Psychiatry Res. 2009; 172 (2): 136-9.), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Dorval KM et al., Genes Brain Behav. 2007; 6 (5): 444-52) y enfermedades adictivas (por ejemplo, adicción al alcohol, adicción a las drogas) (Nagy J, 2004, Curr Drug Targets CNS Neurol Disord. 2004; 3 (3): 169-79.; Shen H et al., Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2011; 108 (48): 19407-12).

## SUMARIO DE LA INVENCIÓN

10 [0007] En este documento se proporcionan compuestos que inhiben el receptor NR2B.

[0008] En un aspecto, en este documento se proporcionan compuestos, y sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido de Fórmula (I):



30 [0010] La presente invención proporciona además un método para tratar trastornos asociados con hiperactividad NMDA, más preferiblemente con hiperactividad NR2B, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo.

35 [0011] La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (I) para uso en un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central en un paciente que lo necesita que comprende, administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

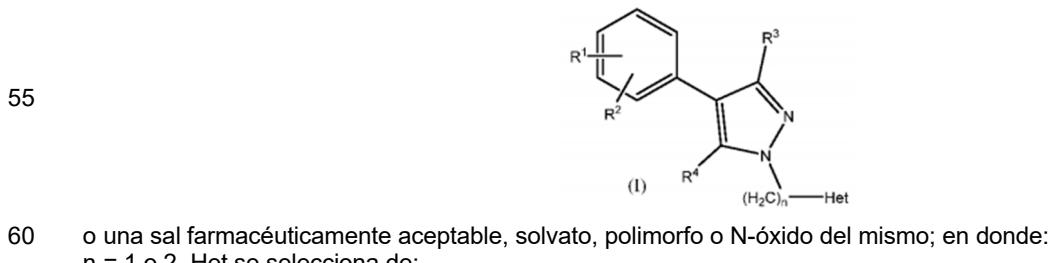
40 [0012] La presente invención también proporciona un compuesto para usar en cualquiera de los métodos descritos aquí. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para usar en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

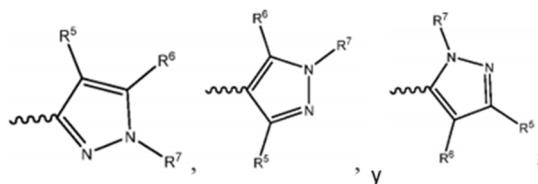
45 [0013] Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción adjunta a continuación.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### Compuestos y composiciones ejemplares

50 [0014] La presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (I):





5

10	R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; un halógeno seleccionado de F, Cl, Br; C <sub>1-6</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de hidroxi, halógeno, C <sub>1-3</sub> alcoxi opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C <sub>3-6</sub> cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con átomos de 1, 2 o 3 halógenos; C <sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de hidroxi, halógeno, C <sub>1-3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno y C <sub>1-3</sub> alcoxi opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y C <sub>3-6</sub> cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; -O-C <sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados de hidroxi, halógeno, C <sub>1-3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno y C <sub>1-3</sub> alcoxi opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; -S-C <sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con átomos de 1, 2 o 3 halógenos; y -SF <sub>5</sub> ; o
15	R <sup>1</sup> y R <sup>2</sup> juntos forman un carbociclo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un susituyente, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de hidroxi, halógeno, C <sub>1-3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con al menos uno átomo de halógeno, por ejemplo, con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C <sub>1-3</sub> alcoxi sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de halógeno; o un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos que pueden ser O, S o N, opcionalmente sustituido con al menos un susituyente, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados de hidroxi, halógeno, C <sub>1-3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C <sub>1-3</sub> alcoxi sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de halógeno,
20	
25	
30	
35	
40	R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; halógeno y C <sub>1-5</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno; con la condición de que al menos uno de R <sup>3</sup> y R <sup>4</sup> represente hidrógeno;
45	R <sup>5</sup> y R <sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; halógeno; amino, incluyendo C <sub>1-6</sub> alquilamino y di(alquilo C <sub>1-6</sub> )amino; C <sub>1-5</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un susituyente, por ejemplo, con 1, 2 o 3 susituyentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, C <sub>1-3</sub> alcoxi opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C <sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo átomos de 1, 2 o 3 halógenos; C <sub>1-5</sub> alcoxi, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un susituyente, por ejemplo 1, 2 ó 3 susituyentes, seleccionados de hidroxi, halógeno, C <sub>1-3</sub> alcoxi opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C <sub>3-6</sub> cicloalquilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C <sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un susituyente, por ejemplo 1, 2 o 3 susituyentes, seleccionados de hidroxi, halógeno, C <sub>1-3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C <sub>1-3</sub> alcoxi sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y
50	
55	R <sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno; C <sub>1-5</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un susituyente, por ejemplo, con 1, 2 o 3 susituyentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, C <sub>1-3</sub> alcoxi opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C <sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógenos; y C <sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un susituyente, por ejemplo 1, 2 ó 3 susituyentes, seleccionados de hidroxi, halógeno, C <sub>1-3</sub> alquilo opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y C <sub>1-3</sub> alcoxi sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno.
60	

[0015] En una realización específica, n es 1.

[0016] En otras realizaciones, uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no representa hidrógeno, o ambos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no representan hidrógeno. Cuando diferente de hidrógeno, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están situados preferiblemente a una meta-posición o para-posición del anillo de fenilo. Por ejemplo, el anillo de fenilo puede contener sustituyentes diferentes de hidrógeno en la posición 3,

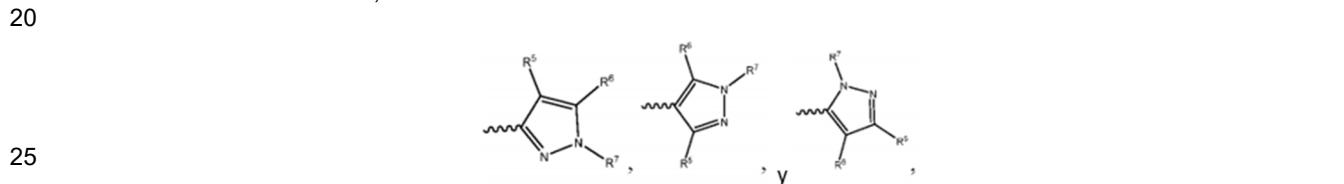
posición 4, posiciones 3 y 4, o posiciones 3 y 5, y los sustituyentes en todas las otras posiciones son hidrógeno.

**[0017]** En algunas realizaciones específicas, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre F, Cl, Br; C<sub>1-4</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, metilo, etilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo; C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo ciclopropilo; C<sub>1-3</sub> alcoxi, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi; C<sub>1-3</sub> alcoxi-C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo metoximetilo; C<sub>3-6</sub> cicloalquilo-C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, ciclopripilmetilo; y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo-C<sub>1-3</sub> alcoxi, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo ciclopripilmetoxi.

**[0018]** En otras realizaciones específicas, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; F, Cl, Br; C<sub>1-3</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo metilo; y siempre que al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es hidrógeno.

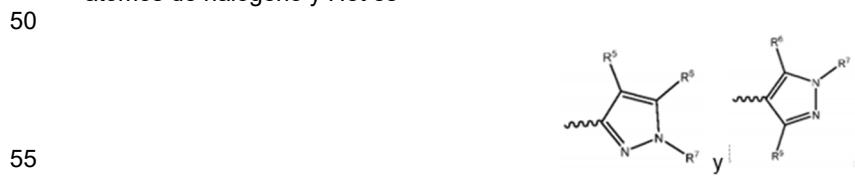
**[0019]** En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos hidrógeno.

En otras realizaciones más, Het is Het se selecciona de:



en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; F, Cl; amino; C<sub>1-3</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados entre átomos de halógeno, hidroxi y C<sub>1-3</sub> alcoxi, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo; C<sub>1-3</sub> alcoxi, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, metoxi; C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo; y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo-C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, ciclopripilmetilo; y R<sup>7</sup> es hidrógeno; C<sub>1-3</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo con 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, C<sub>1-3</sub> alcoxi opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, ciclopripilmetilo; o C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> alquilo opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y C<sub>1-3</sub> alcoxi sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo.

**[0020]** En algunas realizaciones, n es 1; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de F, Cl; C<sub>1-2</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con de dos a tres átomos de halógeno; C<sub>1-2</sub> alcoxi, sustituido opcionalmente con hasta tres átomos de halógeno y Het es



en donde

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, F y Cl, siempre que al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> represente hidrógeno;  
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; amino; C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con átomos de 1, 2 o 3 halógenos; C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo-C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 ó 3 átomos de halógeno; y R<sup>7</sup> se selecciona de hidrógeno; C<sub>1-3</sub> alquilo, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un

5 sustituyente, por ejemplo, con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados de halógeno, hidroxi, C<sub>1-3</sub> alcoxi opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno, y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo; y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> alquilo opcionalmente sustituidos con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo con 1, 2 o 3 átomos de halógeno y C<sub>1-3</sub> alcoxi sustituido con al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de halógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo.

10 [0021] Los compuestos específicos no limitantes de la presente invención son:

- 4-[2-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,
- 3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilpirazol,
- 5-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(2-metilpirazol-3-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilo]metilo)-pirazol
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-4-ilo]metilo) pirazol,
- 3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-etylpirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[2-(1H-pirazol-4-ilo)etilo]pirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[2-(1-etylpirazol-4-ilo)etilo]pirazol,
- 3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-(1-etylpropilo)-pirazol,
- 3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-ciclopentil-pirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)metilo]pirazol,
- 3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-5-etilo-1H-pirazol,
- 3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-5-propilo-1H-pirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(5-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilo]metilo)-pirazol,
- 4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-[(1metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[3-cloro-5-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilo]metilo)-pirazol,
- 1,3-dimetilo-5-[4-[3-(trifluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]pirazol,
- 1-metilo-3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]pirazol,
- 3-[4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol,
- 5-[4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,
- 4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilo]metilo)-pirazol,
- 4-[2-[4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,
- 4-[3-cloro-5-(difluorometilo)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilo]metilo)-pirazol,
- 5-[4-[4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,
- 3-[4-[4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol,
- 4-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol,
- 5-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,
- 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(2-metilpirazol-3-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilo]metilo) pirazol,
- 3-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol,
- 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)metilo]pirazol,
- 3-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-5-etilo-1H-pirazol,
- 3-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-5-propilo-1H-pirazol,
- 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(5-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilo]metilo)pirazol,
- 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazol,
- 4-[3-(difluorometilo)-5-fluoro-fenilo]-1-[2-(1H-pirazol-3-ilo)metilo]pirazol,
- 1,3-dimetilo-5-[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]pirazol,
- 1-metilo-3-[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]pirazina ol-1-ilo]metilo]pirazol,
- 1-metilo-3-[4-[4-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]pirazol,
- 1,3-dimetilo-5-[4-[4-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]pirazol,
- 5-[4-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,
- 5-[4-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol,
- 5-[4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,
- 3-[4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol,
- 4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilo]metilo)-pirazol,

- 5-[[4-(4-cloro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(4-cloro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(4-cloro-3-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(3,4-diclorofenil)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(3,4-diclorofenil)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(2,4-diclorofenil)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(2,4-diclorofenil)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 4-(3-ciclopropilfenilo)-1-(1H-pirazol-3-il)metilo)-pirazol,  
 ■ 4-(3-metilsulfonilfenilo)-1-(1H-pirazol-3-il)metilo)-pirazol,  
 ■ 1-metilo-4-[[4-(3-metilsulfonilfenilo)pirazol-1-il]metilo]-pirazol,  
 ■ pentafluoro-[3-[1-(1H-pirazol-3-il)metilo]pirazol-4-il]fenilo]-sulfano,  
 ■ 4-[2-[4-(4-clorofenilo)-pirazol-1-il]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(4-clorofenilo)-pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(4-clorofenilo)-pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 4-(4-clorofenilo)-1-[(2-metilpirazol-3-il)metilo]pirazol,  
 ■ 4-(4-clorofenilo)-1-(1H-pirazol-3-il)metilo)pirazol,  
 ■ 4-(4-clorofenilo)-1-[(1-metilpirazol-4-il)metilo]pirazol,  
 ■ 3-[[4-(4-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(4-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(3-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(3-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 5-[[4-(3,5-difluorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(3,5-difluorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 ■ 1-metilo-3-[(4-fenilpirazol-1-il)metilo]pirazol,  
 ■ 1,3-dimetilo-5-[(4-fenilpirazol-1-il)metilo]pirazol,  
 ■ 1-metilo-5-[(4-fenilpirazol-1-il)metilo]pirazol,  
 ■ 4-[[4-(3-difluorometoxi-4-cloro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
 ■ 4-[[4-(3-difluorometilo-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
 ■ 4-[[4-(3-(1,1-difluoroetilo-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
 ■ 3-[[4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-4-etilo-1H-pirazol,  
 ■ 3-[[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-4-etilo-1H-pirazol,  
 ■ 3-[[4-(3-(1,1-difluoroetilo)-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1H-pirazol como maleato, y  
 ■ 3-[[4-(3-(difluorometoxi)-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1H-pirazol como maleato.
- 40 [0022] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica con una cantidad terapéuticamente eficaz que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo para usar en medicina, y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede usarse en medicina humana o veterinaria.
- 45 **Algunas definiciones**
- 50 [0023] El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo. En algunas realizaciones, un grupo alquilo es un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me) etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo y grupos que a la luz de la habilidad ordinaria en la técnica y las enseñanzas proporcionadas en el presente documento se considerarían equivalentes a cualquiera de los ejemplos anteriores. En algunas realizaciones, alquilo se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada. Ejemplos específicos en estas realizaciones son metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo y t-butilo), hexilo y similares.
- 55 [0024] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena y que tiene al menos uno de los hidrógenos reemplazados por un halógeno. En algunas realizaciones, un grupo haloalquilo es un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo. En algunas realizaciones, un grupo haloalquilo es un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo. Un sustituto ejemplar es el flúor. Los grupos alquilo sustituidos preferidos de la invención incluyen grupos alquilo trihalogenados tales como grupos trifluorometilo. Haloalquilo incluye y no está limitado a CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares. En ejemplos específicos, el término (halo)alquilo se refiere a alquilo sustituido con al menos un átomo de halógeno. Los ejemplos de estas realizaciones incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo.
- 60 [0025] "Cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y

similares.

**[0026]** El término "grupo cíclico" incluye anillos carbocíclicos o heterocíclicos totalmente saturados, parcialmente insaturados y aromáticos, que incluyen grupos cílicos aromáticos ("arilo" o "heteroarilo") o no aromáticos, por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros, que pueden tener al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Un grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente cuaternizarse. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo. En algunas realizaciones, uno o más átomos de carbono del anillo heterocíclico se oxidan para formar un grupo carbonilo. El grupo cíclico puede ser no sustituido o llevar uno o más sustituyentes, por ejemplo halógeno, C<sub>1-6</sub> (halo)alquilo, C<sub>1-6</sub> (halo)alcoxi, OH, etc.

**[0027]** El término "alcoxi" incluye un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con un oxígeno terminal que une el grupo alquilo al resto de la molécula. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub> alcoxi. En algunas realizaciones, un grupo alcoxi es un grupo C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> alcoxi. Alcoxi incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, pentoxi, etc. En realizaciones específicas, el término alcoxi, empleado solo o en combinación con otros términos, se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo. Los grupos alcoxi de ejemplos en estas realizaciones incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, hexiloxi y similares. El término (halo)alcoxi se refiere a alcoxi sustituido con al menos un átomo de halógeno. Los ejemplos de grupos (halo)alcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

**[0028]** El término "heterociclo" representa "una estructura de anillo de hidrocarburo mono o bicíclico que opcionalmente contiene heteroátomos seleccionados de O, S y N. Los anillos de heterociclo pueden tener de 2 a 10 átomos de carbono en el anillo.

**[0029]** El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" o "átomo de halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. En realizaciones específicas, halo se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, particularmente a flúor, cloro y bromo, más particularmente a flúor y cloro.

**[0030]** "Bencilo" y -CH<sub>2</sub>-fenilo se usan indistintamente.

**[0031]** "Receptores GluN2B" se refiere a los receptores NMDA que contienen la subunidad GluN2B o NR2B.

**[0032]** "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o la agencia correspondiente en países distintos de los Estados Unidos, o que está listado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente, en humanos. En realizaciones específicas, "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

**[0033]** Los compuestos de Fórmula (I) pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula (I) en el presente documento incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. En diversas realizaciones, el término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicas y/u orgánicas. Los iones híbridos (sales internas o interiores) se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento (y pueden formarse, por ejemplo, donde el compuesto comprende un resto ácido tal como un grupo carboxilo). También se incluyen en el presente documento sales de amonio cuaternario tales como sales de alquilamonio. Las sales de los compuestos de Fórmula (I) pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en donde precipita la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

**[0034]** Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos (tales como las formadas con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, aliginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforados, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hektanoatos, hexanatos, hidrocloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (como los mencionados aquí), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos como tosilatos, undecanoatos y similares.

**[0035]** Las sales básicas ejemplares (formadas, por ejemplo, donde el compuesto comprende un resto ácido como un grupo carboxilo) incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos como calcio y sales de magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas)

como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas, N-metilo-D-glucaminas, N-metilo-D-glucamidas, t-butilaminas y sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

**[0036]** "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. En particular, tales sales no son tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de bases. Específicamente, tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido mágico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, 3-(4-hidroxibenzoilo)ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 1,2-etano-ácido disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-ácido carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares. Las sales incluyen además, solo a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

**[0037]** En realizaciones específicas, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

**[0038]** "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, es biológicamente tolerable y de otro modo biológicamente adecuada para la administración a un sujeto, como una sustancia inerte, agregada a una composición farmacológica o utilizada de otra manera como vehículo, portador o diluyente para facilitar la administración de un agente y que sea compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

**[0039]** "Sujeto" incluye a los humanos. Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

**[0040]** "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el sujeto. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

**[0041]** En los métodos de tratamiento por los compuestos de acuerdo con la invención, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente farmacéutico de acuerdo con la invención a un sujeto que padece o se le diagnostica una enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr generalmente el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o afección designada. Las cantidades o dosis efectivas de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante métodos rutinarios tales como modelado,

estudios de aumento de dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de entrega o administración de fármacos, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los medicamentos, y el juicio del médico tratante. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto por día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación individuales o divididas (p. ej., BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día.

**[0042]** "Compuestos de la presente invención", "compuestos de la invención" y expresiones equivalentes, están destinados a abarcar compuestos de la Fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, N-óxidos, y los solvatos, por ejemplo, hidratos, donde el contexto lo permite. Del mismo modo, la referencia a los intermedios, ya sea que se reivindiquen o no, está destinada a abarcar sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita.

**[0043]** Además, en el caso de los compuestos de la invención que contienen un átomo de carbono asimétrico, la invención se refiere a la forma D, la forma L y las mezclas D, L y también, donde está presente más de un átomo de carbono asimétrico, a las formas diastereoméricas. Aquellos compuestos de la invención que contienen átomos de carbono asimétricos, y que por regla general se acumulan como racematos, se pueden separar en los isómeros ópticamente activos de una manera conocida, por ejemplo usando un ácido ópticamente activo. Sin embargo, también es posible usar una sustancia de partida ópticamente activa desde el principio, obteniéndose un compuesto ópticamente activo o diastereomérico correspondiente como producto final.

**[0044]** Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas. Las formas tautoméricas resultan del intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente junto con la migración concomitante de un protón. Las formas tautoméricas incluyen tautómeros prototrópicos que son estados de protonación isoméricos que tienen la misma fórmula empírica y carga total. Los tautómeros prototrópicos ejemplares incluyen pares cetona-enol, pares amida-ácido imídico, pares lactama-lactima, pares amida-ácido imídico, pares enamina-imina y formas anulares donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, por ejemplo, 1H- y 3H-imidazol, 1H-, 2H- y 4H- 1,2,4-triazol, 1H- y 2H- isoindol, y 1H- y 2H-pirazol. Las formas tautoméricas pueden estar en equilibrio o bloqueadas estéricamente en una forma mediante la sustitución apropiada.

**[0045]** Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que se encuentran en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

**[0046]** También se incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de Fórmula (I) y solvatos, polimorfos, N-óxidos e hidratos de sus sales farmacéuticamente aceptables.

**[0047]** El término "compuesto" como se usa en el presente documento pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas, a menos que se indique lo contrario.

**[0048]** Como se usa en este documento, el término "variante isotópica" se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto. Por ejemplo, una "variante isotópica" de un compuesto se puede radiomarcar, es decir, contener uno o más isótopos no radiactivos o radiactivos, como por ejemplo, deuterio (<sup>2</sup>H o D), carbono-13 (<sup>13</sup>C), nitrógeno-15 (<sup>15</sup>N), o similares. Se entenderá que, en un compuesto donde se realiza dicha sustitución isotópica, los siguientes átomos, donde estén presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser <sup>2</sup>H/D, cualquier carbono puede ser <sup>13</sup>C o cualquier nitrógeno puede ser <sup>15</sup>N, y que la presencia y ubicación de tales átomos puede determinarse dentro de la habilidad de la técnica. Asimismo, la invención puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en el caso, por ejemplo, donde los compuestos resultantes pueden usarse para estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los compuestos radiomarcados de la invención pueden usarse en métodos de diagnóstico tales como la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, <sup>3</sup>H, y carbono-14, es decir, <sup>14</sup>C, son particularmente útiles por su facilidad de incorporación y sus medios de detección listos. Además, se pueden preparar compuestos que están sustituidos con isótopos emisores de positrones, tales como <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>15</sup>O y <sup>13</sup>N, y serían útiles en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

**[0049]** Todas las variantes isotópicas de los compuestos de la invención, radioactivas o no, están incluidas dentro del alcance de la invención. En un aspecto, se proporcionan aquí análogos deuterados o tritiados de compuestos de Fórmula I.

**[0050]** También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

- 5 [0051] Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrorrotatorio o levorrotatorio (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina "mezcla racémica".
- 10 10 [0052] Los "tautómeros" se refieren a compuestos que son formas intercambiables de una estructura compuesta particular, y que varían en el desplazamiento de átomos de hidrógeno y electrones. Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones  $\pi$  y un átomo (generalmente H). Por ejemplo, los enoles y las cetonas son tautómeros porque se interconvierten rápidamente mediante el tratamiento con ácido o base. Otro ejemplo de tautomerismo son las formas ací y nitro de fenilo nitrometano, que también se forman por tratamiento con ácido o base.
- 15 20 [0053] Las formas tautoméricas pueden ser relevantes para el logro de la reactividad química y la actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.
- 25 [0054] Los compuestos de la invención también pueden existir como "rotámeros", es decir, isómeros conformacionales que se producen cuando se dificulta la rotación que conduce a conformaciones diferentes, lo que da como resultado una barrera de energía rotacional que se debe superar para convertir de un isómero conformacional a otro.
- 30 30 [0055] Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; tales compuestos pueden por lo tanto producirse como estereoisómeros individuales (R) o (S) o como mezclas de los mismos.
- 35 [0056] A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la especificación y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.
- 40 40 [0057] Aunque no parte de la invención, el compuesto puede proporcionarse como un profármaco. El término "profármaco", como se emplea en el presente documento, denota un compuesto que, tras la administración a un sujeto, sufre conversión química mediante procesos metabólicos o químicos para producir un compuesto de Fórmula (I), o una sal y/o solvato del mismo.
- 45 [0058] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención, y sus sales, están sustancialmente aislados. Por "sustancialmente aislado" se entiende que el compuesto está al menos parcial o sustancialmente separado del entorno en donde se formó o detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en el compuesto de la invención. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 97%, o al menos al menos aproximadamente 99% en peso del compuesto de la invención, o sal del mismo.
- 50 50 [0059] Como se usa en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno se elimina y se reemplaza por un sustituyente. Se entiende que la sustitución en un átomo dado está limitada por la valencia.
- 55 [0060] Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicamente importantes que pueden usarse terapéuticamente. Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación entre sí o en combinación con otros compuestos activos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden ser inhibidores de los receptores NMDA (N-metilo-D-aspartato), más particularmente inhibidores específicos de subtipo de los receptores NMDA NR2B. Por lo tanto, una parte del objeto de esta invención es que los compuestos de la invención y sus sales y también las preparaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos o sus sales, pueden usarse para tratar o prevenir trastornos asociados con, acompañados y/o cubierto por la hiperactividad y/o trastornos del receptor NR2B en los que la inhibición de los receptores NR2B es valiosa.
- 60 [0061] En diversas realizaciones, los compuestos de la invención son inhibidores del receptor NR2B con valores de  $IC_{50} < 10 \mu M$ , preferiblemente  $\leq 1 \mu M$  y más preferiblemente  $\leq 100 nM$ .
- 65 [0062] Los compuestos de la invención, incluidas sus sales, solvatos e hidratos, pueden usarse para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central de mamíferos, incluido un ser humano.

#### Métodos ejemplares de tratamiento

- [0063] Más particularmente, la invención se refiere al tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos que incluyen, pero no se limitan a: (1) trastornos del estado de ánimo o trastornos del estado de ánimo (afectivos); (2) trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos, incluidos trastornos de ansiedad; (3) trastornos del desarrollo psicológico; (4) síndromes conductuales asociados con trastornos fisiológicos y factores físicos; (5) trastornos extrapiramidales y de movimiento; (6) trastornos episódicos y paroxísticos, epilepsia; (7) dolor; (8) formas de neurodegeneración; (9) enfermedades cerebrovasculares, agudas y crónicas; y cualquier secuela de enfermedades cerebrovasculares.
- [0064] Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo o trastornos del estado de ánimo (afectivos) que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trastorno bipolar I, tal como forma deprimida, hipomaníaca, maníaca y mixta; trastorno bipolar II; trastornos depresivos, tales como episodio depresivo único o trastorno depresivo mayor recurrente, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo con inicio posparto, trastornos depresivos con síntomas psicóticos; trastornos persistentes del estado de ánimo, tales como ciclotimia, distimia, eutimia; y trastorno disfórico premenstrual.
- [0065] Los ejemplos de trastornos que pertenecen a los trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros, trastornos de ansiedad, tales como trastorno de ansiedad general, trastorno de pánico con o sin agorafobia, fobia específica, fobia social, trastornos de ansiedad crónica; trastorno obsesivo compulsivo; reacción al estrés severo y trastornos de adaptación, como el trastorno de estrés postraumático (TEPT); otros trastornos neuróticos como el síndrome de despersonalización-desrealización.
- [0066] Los ejemplos de trastornos del desarrollo psicológico que pueden tratarse según la presente invención incluyen, entre otros, trastornos generalizados del desarrollo, que incluyen, entre otros, el síndrome de Asperger y el síndrome de Rett, trastornos autistas, autismo infantil y trastorno hiperactivo asociado con retraso mental y movimientos estereotipados, trastorno específico del desarrollo de la función motora, trastornos específicos del desarrollo de las habilidades escolares.
- [0067] Los ejemplos de síndromes conductuales asociados con trastornos fisiológicos y factores físicos que pueden tratarse con la presente invención incluyen, entre otros, trastornos mentales y conductuales asociados con el puerperio, que incluyen, entre otros, depresión posnatal y posparto; trastornos alimenticios, que incluyen, entre otros, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.
- [0068] Los ejemplos de trastornos extrapiramidales y de movimiento que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros, la enfermedad de Parkinson; segundo parkinsonismo, como el parkinsonismo postencefalítico; parkinsonismo comprendido en otros trastornos; enfermedad del cuerpo de Lewis; enfermedades degenerativas de los ganglios basales; otros trastornos extrapiramidales y de movimiento que incluyen, entre otros, temblor, temblor esencial y temblor inducido por fármacos, mioclonia, corea y corea inducida por fármacos, tics y tics inducidos por fármacos de origen orgánico, distonía aguda inducida por fármacos, discinesia tardía inducida por fármacos, discinesia inducida por L-dopa; trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos que incluyen, entre otros, síndrome neuroléptico maligno (SNM), parkinsonismo inducido por neurolépticos, disquinesia aguda de inicio temprano inducida por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos, temblor inducido por neurolépticos; síndrome de piernas inquietas, síndrome de hombre rígido.
- [0069] Otros ejemplos de trastornos del movimiento con mal funcionamiento y/o degeneración de los ganglios basales que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a distonía, que incluyen, pero no se limitan a, distonía focal, distonía focal o segmentaria múltiple, distonía de torsión, distonía hemisférica, generalizada y tardía (inducida por drogas psicofarmacológicas). La distonía focal incluye distonía cervical (torticollis), blefaroespasmo (calambre del párpado), distonía apendicular (calambre en las extremidades, como el calambre del escritor), distonía oromandibular y disfonía espasmódica (calambre de la cuerda vocal).
- [0070] Los ejemplos de trastornos episódicos y paroxísticos que se pueden tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros, epilepsia, que incluyen epilepsia idiopática (focal) (parcial) relacionada con la localización y síndromes epilépticos con ataques de inicio localizado, epilepsia sintomática (focal) (parcial) relacionada con localización y síndromes epilépticos con convulsiones parciales simples, epilepsia sintomática (focal) (parcial) sintomática y síndromes epilépticos con convulsiones parciales complejas, epilepsia idiopática generalizada y síndromes epilépticos que incluyen pero no se limitan a epilepsia mioclónica en infancia, convulsiones neonatales (familiares), epilepsia de ausencia infantil (picnolepsia), epilepsia con convulsiones de gran mal al despertar, epilepsia de ausencia, epilepsia mioclónica (petit mal impulsivo) y convulsiones epilépticas atónicas, clónicas, mioclónicas, tónicas, tónicas-clónicas no específicas.
- [0071] Otros ejemplos de epilepsia que pueden tratarse según la presente invención incluyen, entre otros, epilepsia con ausencias mioclónicas, convulsiones mioclónicas-astáticas, espasmos infantiles, síndrome de Lennox-Gastaut, ataques de Salaam, encefalopatía mioclónica precoz sintomática, síndrome de West, convulsiones petit y grand mal;

estado epiléptico.

- 5 [0072] Los ejemplos de dolor incluyen, entre otros, trastornos del dolor relacionados con factores psicológicos, tales como trastornos somatomorfos persistentes; dolor agudo crónico y crónico intratable, dolor de cabeza; dolor agudo y crónico relacionado con procesos fisiológicos y trastornos físicos que incluyen, entre otros, dolor de espalda, dolor de dientes, dolor abdominal, dolor lumbar, dolor en las articulaciones; dolor agudo y crónico relacionado con enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo que incluyen, entre otros, reumatismo, mialgia, neuralgia y fibromialgia; dolor agudo y crónico relacionado con trastornos del nervio, la raíz nerviosa y el plexo, como el dolor trigémino, la neuralgia postzoster, el síndrome del miembro fantasma con dolor, el síndrome del túnel carpiano, la lesión del nervio ciático, la mononeuropatía diabética; dolor agudo y crónico relacionado con polineuropatías y otros trastornos del sistema nervioso periférico, como neuropatía hereditaria e idiopática, polineuropatía inflamatoria, polineuropatía inducida por fármacos, alcohol o agentes tóxicos, polineuropatía en enfermedades neoplásicas, polineuropatía diabética.
- 10 [0073] Los ejemplos de enfermedades que incluyen formas de neurodegeneración incluyen, entre otras, neurodegeneración aguda, como lesiones cerebrales intracraneales, como accidente cerebrovascular, lesiones cerebrales difusas y locales, hemorragia epidural, subdural y subaracnoidea y neurodegeneración crónica, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la ELA.
- 15 [0074] Los ejemplos de enfermedades cerebrovasculares incluyen, entre otros, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral y otras hemorragias intracraneales no traumáticas, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, oclusión y estenosis o arterias precerebrales y cerebrales, que no provocan infarto cerebral, disección de arterias cerebrales, aneurisma cerebral, aterosclerosis cerebral, leucoencefalopatía vascular progresiva, encefalopatía hipertensiva, trombosis no pirógena del sistema venoso intracraneal, arteritis cerebral, angiopatía amiloide cerebral y secuelas de enfermedades cerebrovasculares.

- 20 [0075] En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo, es eficaz para prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predisposto a la enfermedad, afección o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad.

#### Composiciones farmacéuticas ejemplares

- 30 [0076] La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo para usar en medicina, por ejemplo, en medicina humana o veterinaria. En algunas realizaciones, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 [0077] Se usa una dosis efectiva de los compuestos de acuerdo con la invención, o sus sales, solvatos o profármacos de los mismos, además de vehículos, diluyentes y/o adyuvantes fisiológicamente aceptables para producir una composición farmacéutica. La dosis de los compuestos activos puede variar según la vía de administración, la edad y el peso del paciente, la naturaleza y la gravedad de las enfermedades a tratar y factores similares. La dosis diaria se puede administrar como una dosis única, que se administrará una vez, o se subdividirá en dos o más dosis diarias, y es, en general, 0,001-5000 mg. Se da preferencia particular a la administración de dosis diarias de 0,1 a 3000 mg, por ejemplo, 1-2000 mg.
- 40 [0078] Las formas de administración adecuadas son preparaciones orales, parenterales, intravenosas, transdérmicas, tópicas, inhalantes, intranasales y sublinguales. Se da preferencia particular al uso de preparaciones orales, parenterales, por ejemplo intravenosas o intramusculares, intranasales, por ejemplo polvo seco o sublingual, de los compuestos de acuerdo con la invención. Se pueden usar las formas habituales de preparación galénica, tales como tabletas, tabletas recubiertas de azúcar, cápsulas, polvos dispersables, granulados, soluciones acuosas, soluciones acuosas que contienen alcohol, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes, jugos o gotas.
- 45 [0079] Las formas medicinales sólidas pueden comprender componentes inertes y sustancias transportadoras, como el carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio, lactosa, almidón, manitol, alginatos, gelatina, goma guar, estearato de magnesio, estearato de aluminio, metilcelulosa, talco, ácidos altamente silílicos dispersos, aceite de silicona, ácidos grasos de mayor peso molecular (como el ácido esteárico), gelatina, agar agar o grasas y aceites vegetales o animales, o polímeros sólidos de alto peso molecular (como el polietilenglicol); las preparaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender aromatizantes y/o edulcorantes adicionales, si se desea.
- 50 [0080] Las formas medicinales líquidas pueden esterilizarse y/o, cuando sea apropiado, comprender sustancias auxiliares, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, agentes penetrantes, emulsionantes, agentes dispersantes, solubilizantes, sales, azúcares o alcoholes de azúcar para regular la presión osmótica o para tamponamiento y/o reguladores de viscosidad.
- 55 [0081] Ejemplos de tales aditivos son tartratos y tampones de citrato, etanol y agentes secuestrantes (como el ácido

5 etilendiaminotetraacético y sus sales no tóxicas). Los polímeros de alto peso molecular, como los óxidos de polietileno líquidos, las celulosas microcristalinas, las carboximetilcelulosas, las polivinilpirrolidonas, los dextranos o la gelatina, son adecuados para regular la viscosidad. Ejemplos de sustancias portadoras sólidas son almidón, lactosa, manitol, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos altamente dispersos, ácidos grasos de alto peso molecular (como el ácido esteárico), gelatina, agar agar, fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y vegetales, y polímeros sólidos de alto peso molecular, como el polietilenglicol.

10 [0082] Las suspensiones oleosas para aplicaciones parenterales o tópicas pueden ser aceites vegetales, sintéticos o semisintéticos, como los ésteres de ácidos grasos líquidos que tienen en cada caso de 8 a 22 átomos de carbono en las cadenas de ácidos grasos, por ejemplo ácido palmitico, ácido láurico, ácido tridecanoico, ácido margarico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido mirístico, ácido behénico, ácido pentadecanoico, ácido linoleico, ácido elaiídico, ácido brasídico, ácido erúcico o ácido oleico, que están esterificados con alcoholes monohídricos a trihídricos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol o sus isómeros, glicol o glicerol. Ejemplos de tales ésteres de ácidos grasos son miglicoles disponibles en el mercado, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, PEG ácido 6-cáprico, ésteres de ácido caprílico/cáprico de alcoholes gramos saturados, trioleatos de polioxietilenglicerol, oleato de etilo, ésteres de ácido graso ceroso, tales como grasa de glándula de pato artificial, éster isopropílico de ácidos grasos de coco, oleato de oleilo, oleato de decilo, lactato de etilo, ftalato de dibutilo, adipato de diisopropilo, ésteres de ácidos grasos de poliol, entre otros. También son adecuados los aceites de silicona de diferente viscosidad, o los alcoholes grasos, como el alcohol isotridecílico, el 2-octilo-dodecanol, el alcohol cetilestearílico o el alcohol oleílico, o los ácidos grasos, como el ácido oleico. Además, es posible usar aceites vegetales, tales como aceite de ricino, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maní o aceite de soja.

15 [0083] Los disolventes, gelatinizantes y solubilizantes adecuados son agua o disolventes miscibles en agua. Ejemplos de sustancias adecuadas son los alcoholes, tales como etanol o alcohol isopropílico, alcohol bencílico, 2octildodecanol, polietilenglicos, ftalatos, adipatos, propilenglicol, glicerol, di o tripropilenglicol, ceras, metilcellosolve, celosolve, ésteres, morfolinas, dioxano, dimetilo sulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, ciclohexanona, etc.

20 [0084] Los éteres de celulosa que pueden disolverse o hincharse tanto en agua como en disolventes orgánicos, como hidroxipropilmetylcelulosa, metilcelulosa o etilcelulosa, o almidones solubles, pueden usarse como agentes formadores de película.

25 [0085] También son perfectamente posibles mezclas de agentes gelatinizantes y agentes formadores de película. En este caso, se hace uso, en particular, de macromoléculas iónicas tales como carboximetilcelulosa de sodio, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico y sus sales, semiglicolato de amilopectina de sodio, ácido algínico o alginato de propilenglicol como la sal de sodio, goma arábiga, goma de xantano, goma guar o carragenina. Lo siguiente se puede usar como ayudas de formulación adicionales: glicerol, parafina de diferente viscosidad, trietanolamina, colágeno, alantoína y ácido novantisílico. También se puede requerir para la formulación el uso de tensioactivos, emulsionantes o agentes humectantes, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, éter sulfatos de alcohol graso, di-Na-N-laurilo-β-iminodipropionato, aceite de ricino polietoxilado o monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, polisorbatos (por ejemplo, Tween), alcohol cetílico, lecitina, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietileno, éteres de alquilfenol poliglicol, cloruro de cetiltrimetilamonio o sales de monoetanolamina del ácido ortofosfórico mono/dialquilpoliglicol. Los estabilizadores, como las montmorillonitas o los ácidos silícicos coloidales, para estabilizar las emulsiones o prevenir la descomposición de sustancias activas como los antioxidantes, por ejemplo tocoferoles o butilhidroxianisol, o conservantes, como los ésteres de ácido hidroxibenzoico, también pueden usarse para preparar las formulaciones deseadas.

30 [0086] Las preparaciones para la administración parenteral pueden estar presentes en formas unitarias de dosis separadas, como ampollas o viales. Se hace uso preferiblemente de soluciones del compuesto activo, preferiblemente solución acuosa y, en particular, soluciones isotónicas y también suspensiones. Estas formas de inyección pueden estar disponibles como preparaciones listas para usar o solo prepararse directamente antes de su uso, mezclando el compuesto activo, por ejemplo, el liofilizado, donde sea apropiado que contenga otras sustancias transportadoras sólidas, con el solvente o agente de suspensión deseado.

35 [0087] Las preparaciones intranasales pueden estar presentes como soluciones acuosas u oleosas o como suspensiones acuosas u oleosas. También pueden estar presentes como liofilizados que se preparan antes del uso usando el disolvente o agente de suspensión adecuado.

40 [0088] Las preparaciones inhalables pueden presentarse como polvos, soluciones o suspensiones. Preferiblemente, las preparaciones inhalables están en forma de polvos, por ejemplo, como una mezcla del ingrediente activo con una ayuda de formulación adecuada tal como lactosa.

45 [0089] Las preparaciones se producen, se dividen en alícuotas y se sellan bajo las condiciones antimicrobianas y asépticas habituales.

50 [0090] Como se indicó anteriormente, los compuestos de la invención pueden administrarse como una terapia de

combinación con agentes activos adicionales, por ejemplo, compuestos terapéuticamente activos útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central. Los compuestos ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

- 5      ■ Antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, imipramina, desipramina, clomipramina, amitriptilina;
- Antidepresivos tetracíclicos, por ejemplo, mianserina;
- Inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), por ejemplo, venlafaxina;
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por ejemplo, citalopram, fluoxetina, paroxetina;
- 10     ■ Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, por ejemplo, reboxetina;
- Inhibidores de monoaminoxidasa, p. ej. trancipromina, moclobemid; y
- Otros antidepresivos, por ejemplo, oxítriptán, agomelatina.

15     [0091] Para una terapia de combinación, los ingredientes activos pueden formularse como composiciones que contienen varios ingredientes activos en una forma de dosis única y/o como kits que contienen ingredientes activos individuales en formas de dosis separadas. Los ingredientes activos utilizados en la terapia de combinación pueden administrarse conjuntamente o administrarse por separado.

20     [0092] Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados solo con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

## EJEMPLOS

25     [0093] Los nombres químicos se generaron usando ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA) o ACD/Name Version 10.01 (Advanced Chemistry). Un prefijo de (R/S\*) indica que el (los) compuesto(s) es/son enantiómeros simples; sin embargo, la estereoquímica mostrada es arbitraria y no se ha determinado la estereoquímica absoluta.

## Abreviaturas

[0094] Las abreviaturas y acrónimos utilizados aquí incluyen lo siguiente:

Acrónimo	Término
ACN	Acetonitrilo
aq	Acuoso
Au(III)Cl <sub>3</sub>	Cloruro de oro (III)
BOP	Benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato
br.	Ancho
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de cesio
CsF	Fluoruro de cesio
CuI	Cobre(I) yoduro
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de doblete
ddd	Doblete de doblete de dobletes
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doblete de tripletes
ESI	Ionización por electropulverización
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
g	Gramos
HCl	Cloruro de hidrogeno
H <sub>2</sub> O	Agua
HATU	1-[Bis(dimetilamino)métile] -1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxidos hexafluorofosfato
HBTU	2-(1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento

65

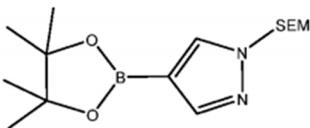
(Continuación)

	<b>Acrónimo</b>	<b>Término</b>
5	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato de tripotasio
	LiCl	Cloruro de litio
	LiOH	Hidróxido de litio
10	M	Molar
	m	Multiplete
10	m/z	Relación masa a carga
	MeOH	Metanol
	mg	Miligramos
15	MgSO <sub>4</sub>	Sulfato de magnesio
	MHz	Megahertz
	min	Minutos
	mL	Mililitro
	mm	Milímetro
20	mmol	Milimoles
	MS	Espectrometría de masas
	MsCl	Cloruro de metanosulfonilo
	MTBE	Metilo <i>terc</i> -butilo éter
	N	Normal
25	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de sodio
	NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
	NaH	Hidruro de sodio
	NBS	N-bromosuccinimida
30	NCS	N-clorosuccinimida
	NFBS	N-fluorobencenosulfonimida
	NH <sub>3</sub>	Amoníaco
	RMN	Resonancia magnética nuclear
35	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II)
	Pd(dtbpf) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	[1,1'-bis(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
40	ppm	Partes por millón
	q	Cuadruplete
	qt	Cuarteto de tripletes
	quint	Quintuplete
	Tr	Tiempo de retención
45	ta	Temperatura ambiente
	s	Singlete
	SEMCI	2-(Trimetilsililo)etoximetilo cloruro
	t	Triplete
	T	Temperatura
50	td	Triplete de dobletes
	TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
	tBuLi	Terc-butilo litio
	TFA	Ácido trifluoroacético
55	THF	Tetrahidrofurano
	µL	Microlitro
	µm	Micrómetro
	X	Veces
60	NT	No probado

**Química**

Síntesis química del intermedio (1): éster de pinacol de SEM-pirazolo-4-ácido borónico:

65 [0095]



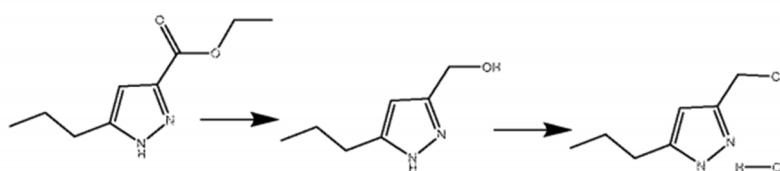
[0096] El éster de pinacol de SEM-pirazololo-4-ácido borónico se preparó según el procedimiento del documento WO2011/130146, página 84. Una solución de pinacolester de ácido pirazolborónico (20 g, 103 mmol) en DMF (180 ml) se enfrió a 0°C y tratado con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (6,2 g, 150 mmol) en atmósfera de nitrógeno.

[0097] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió (2-(clorometoxi)etilo)trimetilsilano (23,65 ml, 134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

[0098] La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml) que contenía hielo (aproximadamente 200 ml) y se agitó hasta que se fundió el hielo. La mezcla fría se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron a presión reducida para proporcionar éster de pinacol de SEM-pirazolo-4-ácido borónico (27,6 g, 86% de rendimiento).

#### Síntesis del intermedio (2): 3-(clorometilo)-5-propilo-1H-pirazol clorhidrato:

[0099]



#### Paso 1:

[0100] A una suspensión de 1,23 g (32 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en THF (100 ml) se añadió una solución de éster etílico del 5-propilo-1H-pirazol-3-ácido carboxílico (1,82 g, 10 mmol) en THF (50 ml) en pequeñas porciones a 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C y 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla se hidrolizó con una solución de agua y metanol (v/v, 85:15) (100 ml). Los hidróxidos metálicos se filtraron y se lavaron con etanol.

[0101] La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Estos extractos se combinaron a continuación con la capa orgánica anterior, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron a sequedad. Se obtuvo un jarabe residual y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando tolueno-acetona-etanol (v/v, 1:1:1) como eluyente.

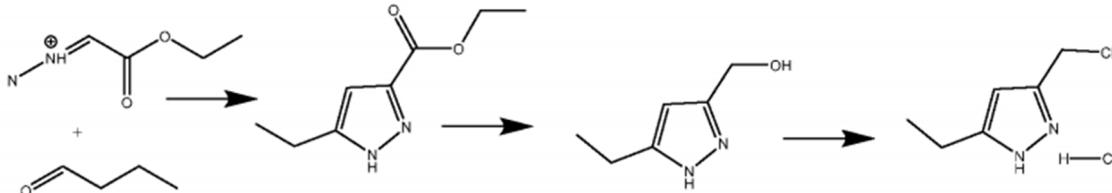
[0102] La eliminación del disolvente de las fracciones apropiadas dio (5-propilo-1H-pirazol-3-ilo)-metanol. Rendimiento: 840 mg (60%).

#### Paso 2:

[0103] A una mezcla de (5-propilo-1H-pirazol-3-ilo)-metanol (840 mg, 6 mmol) en diclorometano (25 ml), SOCl<sub>2</sub> ordenado (100 ml) se añadió en porciones a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El exceso de SOCl<sub>2</sub> se separó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (150 ml) y se filtró, y se añadió éter dietílico para producir placas blancas. Rendimiento: 1,11 g (95%) MS (ESI m/z) 159,0 [M+H]<sup>+</sup>

#### Síntesis del intermedio (3): 3-(clorometilo)-5-etilo-1H-pirazol clorhidrato:

[0104]



[0105] El éster etílico de 5-etilo-1H-pirazol-3-ácido carboxílico se obtuvo por el procedimiento de L. Wang, Chemistry a European Journal, 2013, vol. 19 (23), 7555-7560.

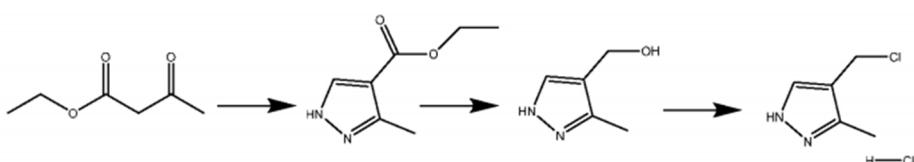
5 [0106] Partiendo del éster etílico del 5-etilo-1H-pirazol-3-ácido carboxílico, el intermedio (3), es decir, el 3-(clorometilo)-5-etilo-1H-pirazol clorhidrato se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito para el intermedio (2). MS (ESI m/z) 145,6 [M+H]<sup>+</sup>

#### Síntesis del intermedio (4): 4-(clorometilo)-3-metilo-1H-pirazol clorhidrato:

10

[0107]

15



20

[0108] El éster etílico del 3-metilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico se obtuvo por el procedimiento del documento WO2009/137338. Se calentaron a reflujo N,N-dimetilo-formamida dimetilo acetal y acetoacetato de etilo durante 1 h seguido de agitación con hidrato de hidrazina en etanol a 80°C durante 2 h.

25

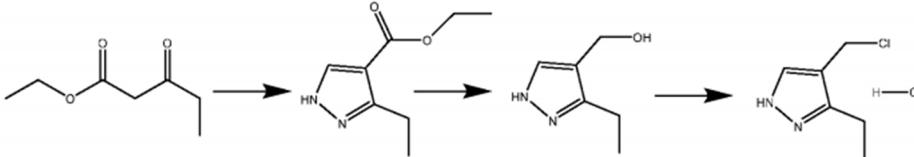
[0109] Partiendo del éster etílico del 3-metilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico, el intermedio (4), es decir, el 4-(clorometilo)-3-metilo-1H-pirazol clorhidrato se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito para el intermedio (2). MS (ESI m/z) 130,5 [M+H]<sup>+</sup>

#### Síntesis del intermedio (5): 4-(clorometilo)-3-etilo-1H-pirazol clorhidrato:

30

[0110]

35



40

[0111] El éster etílico del 3-etilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito para el intermedio (4).

[0112] N,N-dimetilo-formamida dimetilo acetal y éster etílico del 3-oxo-ácido pentanoico se sometieron a reflujo durante 1 hora seguido de agitación con hidrato de hidrazina en etanol a 80°C durante 2 horas.

45

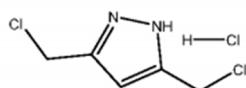
[0113] Partiendo del éster etílico del 3-etilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico, el intermedio (5), es decir, el 4-(clorometilo)-3-etilo-1H-pirazol clorhidrato se obtuvo de forma análoga al procedimiento descrito para el intermedio (2). MS (ESI m/z) 144,6 [M+H]<sup>+</sup>

50

#### Síntesis del intermedio (6): 3,5-bis(clorometilo)-1H-pirazol clorhidrato:

[0114]

55



[0115] El intermedio (6) se sintetizó de acuerdo con TG Schenk et al, Inorg. Chem. 1985, 24, 2334-2337.

60

[0116] Los intermedios disponibles comercialmente útiles en la presente invención incluyen:

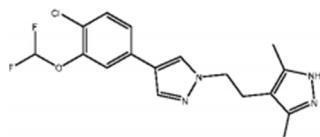
65

- 5-(clorometilo)-3-metilo-1H-pirazol clorhidrato, disponible en VitasMLab, ID de pedido: BBL019538
- 5-(clorometilo)-1,3-dimetilo-1H-pirazol, disponible de ABCR, ID de pedido: AB 224372
- 3-(clorometilo)-1-metilo-1H-pirazol, disponible de ABCR, ID de pedido: AB 200747
- 4-(clorometilo)-1-metilo-1H-pirazol clorhidrato, disponible de Aldrich, ID de pedido: CBR01696-1G

- 4-(2-cloroetilo)-1H-pirazol clorhidrato, disponible de ABCR, ID de pedido: AB 266246  
 ■ 3-(clorometilo)-1-etilo-1H-pirazol clorhidrato, disponible en Fluorochem, número de pedido: 313369  
 ■ 4-(cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol, disponible en ChemDiv, ID de pedido: BB01-4360  
 ■ 3-(clorometilo)-1H-pirazol clorhidrato, disponible en ChemDiv, ID de pedido: BB20-2557  
 ■ 4-(clorometilo)-1-etilo-1H-pirazol clorhidrato, disponible en ChemDiv, ID de pedido: BB57-1549  
 ■ 5-(clorometilo)-1-etilo-1H-pirazol clorhidrato, disponible en ChemDiv, ID de pedido: BB57-3435  
 ■ 3-(clorometilo)-1-ciclopentilo-1H-pirazol, disponible en Enamina, ID de pedido: EN300-84084  
 ■ 3-(clorometilo)-1-isopropilo-1H-pirazol, disponible en Enamina, ID de pedido: EN300-74576  
 ■ 3-(clorometilo)-1-(pentano-3-ilo)-1H-pirazol, disponible en Enamina, ID de pedido: EN300-84091  
 ■ 4-(2-cloroetilo)-1-etilo-1H-pirazol, disponible en Enamina, ID de pedido: BBV-34543900  
 ■ 5-(2-cloroetilo)-1-etilo-1H-pirazol, disponible en Enamina, ID de pedido: BBV-38136817  
 ■ 4-(2-cloroetilo)-1-metilo-1H-pirazol, disponible en Enamina, ID de pedido: BBV-41178358  
 ■ 5-(2-cloroetilo)-1-metilo-1H-pirazol, disponible en Enamina, ID de pedido: BBV-38136179  
 ■ 4-(4-clorofenilo)-1H-pirazol, disponible en Peakdale, Reino Unido, número de pedido: 1002465  
 ■ 4-(3,5-difluorofenilo)-1H-pirazol, disponible en Peakdale, Reino Unido, número de pedido: 3002914  
 ■ 4-(4-bromofenilo)-1H-pirazol, disponible en ABCR, ID de pedido: AB 235347  
 ■ 4-(3-bromofenilo)-1H-pirazol, disponible en ABCR, ID de pedido: AB 233743  
 ■ 4-fenilo-1H-pirazol, disponible en Enamina, ID de pedido: EN300-07023

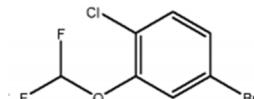
20 **Ejemplo 1:** Sal de succinato de 4-[2-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-ilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol:

[0117]



30 Paso 1: 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxi-benceno:

[0118]



40 [0119] El 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno se preparó de acuerdo con el método descrito en el documento WO2007/065655, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

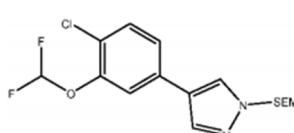
[0120] Se disolvió 4-bromo-2-clorofenol (10,0 g; 48 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió agua (15 ml) seguido de cloro-2,2-difluoro acetato de sodio (21,5 g, 150 mmol) y carbonato de potasio (13,2 g, 96 mmol).

45 [0121] La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó a 100°C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla se repartió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto.

50 [0122] El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-80% de EtOAc en hexano para dar 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno (7,5 g, 61% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Paso 2: 4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-1-SEM-1H-pirazol:

[0123]



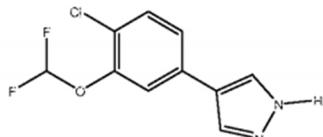
60 [0124] La mezcla de 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxi-benceno (7,5 g, 29 mmol), éster de pinacol del SEM-pirazolo-4-ácido borónico (17,2 g, 53 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,4 g, 60 mmol), tolueno (300 ml), etanol (50 ml) y agua (25 ml) se aspiró y se llenó con nitrógeno, seguido de la adición de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,155 g, 1 mmol).

65 [0125] Después de agitar a 90°C durante 6 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (200

ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto. La purificación usando cromatografía en columna (5-10% de metanol en diclorometano como eluyente) y la recristalización en etanol proporcionaron el producto. Rendimiento: 6,08 g (56%).

5 Paso 3: 4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-1H-pirazol:

[0126]

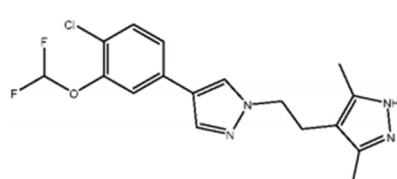


10 15 [0127] A una solución de 4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-1H-pirazol (5,1 g, 13,6 mmol) en dioxano seco (50 ml) se añadió cloruro de hidrógeno, solución 4,0 M en dioxano (34 ml, 136 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se concentró al vacío para dar un sólido, que se disolvió en EtOAc (200 ml).

20 25 [0128] Una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> se añadió (200 ml), las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar un sólido. Después, este producto se disolvió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (elución con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 100/0 a 95/5). La fracción con el producto se concentró para dar un sólido blanco. Rendimiento: 2,6 g (78%). MS (ESI m/z) 245,6 [M+H]<sup>+</sup>

25 Paso 4: 4-{2-[4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-pirazol-1-il]-etilo}-3,5-dimetilo-1H-pirazol:

[0129]



30 35 [0130] A una solución de 4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-1H-pirazol (123 mg, 0,50 mmol) en DMF seco (4,0 ml) se aspiró y se llenó con nitrógeno, seguido de la adición de sodio hidruro, 60% en aceite de parafina (22 mg, 0,55 mmol).

40 45 [0131] La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, luego se añadió 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol (159 mg, 1,0 mmol) (ChemDiv, BB01-4360). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml).

50 55 [0132] La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100% en hexano para dar 4-{2-[4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-pirazol-1-il]-etilo}-3,5-dimetilo-1H-pirazol (123 mg, 67% de rendimiento) como resina incolora. MS (ESI m/z) 367,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,98 (s, 6H); 2,82 (t, 2H, J = 7,35); 4,12 (t, 2H, J = 7,35); 7,18 (t, 1H, J = 7,34); 7,46 (m, 1H); 7,52 (m, 2 H); 7,95 (s, 1H); 8,11 (s, 1H); 11,92 (s, 1H).

60 65 Paso 5: Formación de la sal de succinato de 4-{2-[4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-pirazol-1-il]-etilo}-3,5-dimetilo-1H-pirazol

[0133] A una mezcla de 4-{2-[4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-pirazol-1-il]-etilo}-3,5-dimetilo-1H-pirazol (1,00 g, 2,83 mmol) y ácido succínico (1,00 g, 2,83 mmol) se añadió etanol (30 ml) y la mezcla se calentó a 78°C y se agitó durante 5 minutos hasta una solución transparente. El disolvente se evaporó y el sólido resultante se secó durante la noche a 50°C a presión reducida, para dar el ejemplo 1 (1,00 g, 2,83 mmol) como un sólido blanco. Sal de succinato (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) (m.p.: 79-81°C).

[0134] Los ejemplos en la Tabla 1 se prepararon como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con el derivado de cloroalquilo-1H-pirazol apropiado.

65 **Tabla 1: [4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-pirazol-1-il]-derivados**

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Tabla 1:[4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-pirazol-1-ilo]-derivados.

Ejemplo	R	Nombre - Estructura	forma	MW	m.p.°C
2		3-[4-[4-(4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo)-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol 	base	339,7	88-91
3		5-[4-[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-ilo]metilo-1,3-dimetilo-pirazol 	base	353,7	80-84
4		4-[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol 	base	339,7	106-107
5		4-[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(2-metilpirazol-3-ilo)metilo]pirazol 	base	339,7	63-66
6		4-[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol 	base	325,7	110-114

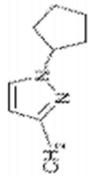
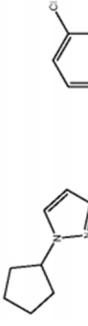
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

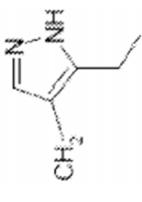
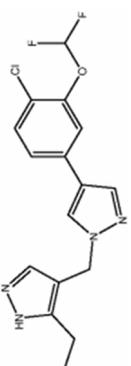
## (Continuación)

Ejemplo	R	Nombre - Estructura	forma	MW	m.p.°C
7		4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-4-ilmetilo)pirazol 	base	325,7	170-173
8		3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo-1-ethyl-pirazol 	base	353,7	65-68
9		4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[2-(1H-pirazol-4-il)etilo]pirazol 	base	339,7	108-111
10		4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[2-(1-ethylpirazol-4-il)etilo]pirazol 	succinato	366,7	63-67
11		3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo-1-(1-ethylpropilo)pirazol 	succinato	394,8	resina

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

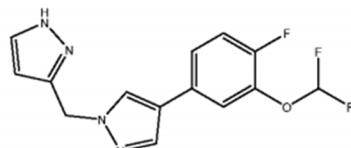
(Continuación)						
Ejemplo	R	Nombre - Estructura	forma	MW	m.p.°C	
12		3-[[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo-ciclopentilo-pirazol	succinato	392,8	resina	
13		4-[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(3-metilo-1H-pirazol-5-ilo)metilo]pirazol	base	339,7	107-110	
14		3-[[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo-5-etilo-1H-pirazol	base	353,7	103-104	
15		3-[[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo-5-propilo-1H-pirazol	citato	367,4	resina	
16		4-[4-chloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(5-metilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazol	base	339,7	134-136	

(Continuación)					
Ejemplo	R	Nombre - Estructura	forma	MW	m.p.°C
17		4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[5-etyl-1H-pirazol-4-ilo]metilo]pirazol 	citrato	352,4	resina

**Ejemplo 18:** 4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol:

[0135]

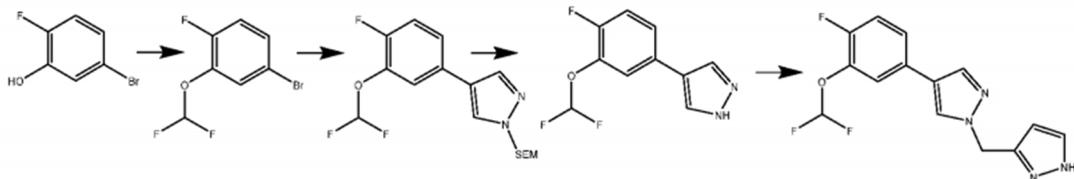
5



10

[0136] El compuesto del ejemplo 18 se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 5-bromo-2-cloro-fenol con 5-bromo-2-fluoro-fenol y reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol.

15



20

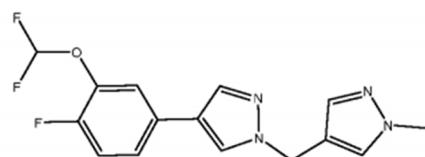
[0137] m.p.: 78-81°C; MS (ESI m/z) 309,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,31 (s, 2H); 7,14 (t, 1H, J = 7,27); 7,44 (m, 1H); 7,57 (m, 2 H); 8,26 (s, 2 H); 8,14 (dd, 1H, J = 8,01); 12,80 (s, 1H).

25

**Ejemplo 19:** 4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol:

[0138]

30



35

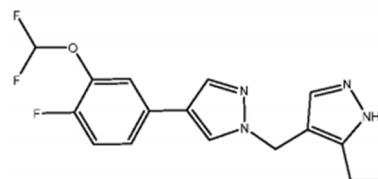
[0139] El compuesto del ejemplo 19 se preparó como se describe en el ejemplo 18 reemplazando 3-clorometilo-1H-pirazol por 4-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol. m.p.: 105-110°C; MS (ESI m/z) 323,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 20:** 4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazol tartrato:

[0140]

45



50

[0141] El compuesto del ejemplo 20 se preparó como se describe en el ejemplo 18 reemplazando 3-clorometilo-1H-pirazol con clorhidrato de 4-clorometilo-5-etilo-1H-pirazol.

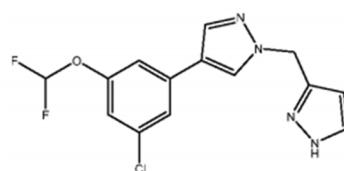
m.p.: resina; MS (ESI m/z) 337,3 [M+H]<sup>+</sup>

55

**Ejemplo 21:** 4-[3-cloro-5-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol:

[0142]

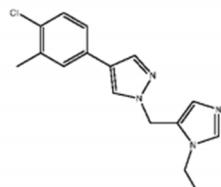
60



65

[0143] El compuesto del ejemplo 21 se preparó como se describe en el ejemplo 1, reemplazando 5-bromo-2-cloro-fenol con 5-bromo-3-cloro-fenol y reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol.

5



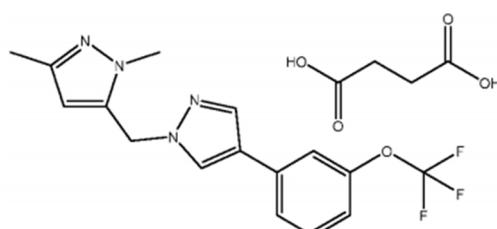
10

[0144] m.p.: 87-90°C; MS (ESI m/z) 325,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5,31 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); 7,34 (t, 1H, J = 7,35); 7,49 (m, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 12,81 (s, 1H).

15 Ejemplo 22: 1,3-dimetilo-5-[[4-[3-(trifluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]pirazol succinato

[0145]

20

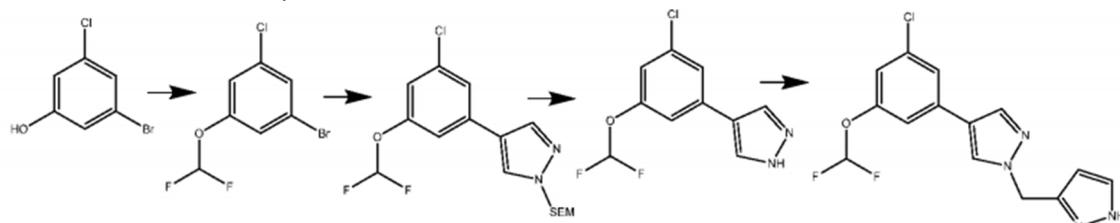


25

[0146] El compuesto del ejemplo 22 se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 1-bromo-3-trifluorometoxibenceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

40

35

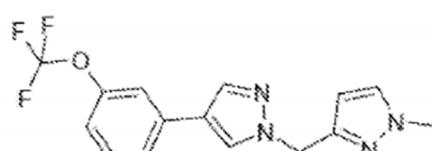


45

Ejemplo 23: 1-Metilo-3-[[4-[3-(trifluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]pirazol succinato:

[0148]

50



55

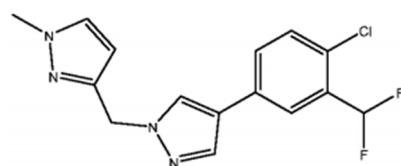
[0149] El compuesto del ejemplo 23 se preparó como se describe en el ejemplo 22 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol por 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol. m.p.: 90-95°C, sal de succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 323,2 [M+H]<sup>+</sup>

60

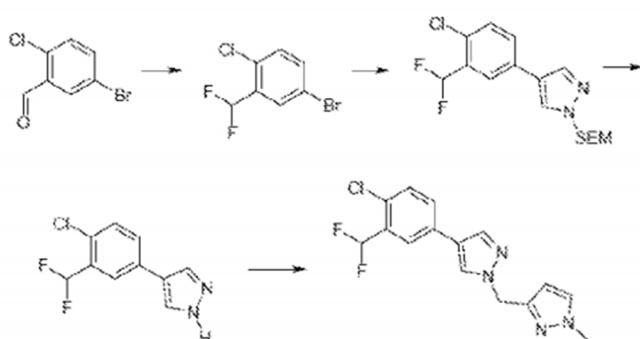
Ejemplo 24: 3-[[4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol:

[0150]

65



[0151] El compuesto del ejemplo 24 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Paso 1: 4-bromo-1-chloro-2-difluorometilo-benceno

[0152] A una solución de 5-bromo-2-cloro-benzaldehído (4,4 g, 20 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) se le añadió DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro) (4,03 g, 25 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró. Rendimiento: 3,1 g (64%)

[0153] El compuesto del ejemplo 24 se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-chloro-2-difluorometoxibenceno con 4-bromo-1-chloro-2-difluorometilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol. m.p.: 84-88°C; MS (ESI m/z) 323,7 [M+H]<sup>+</sup>.

[0154] Los ejemplos en la Tabla 2 se prepararon como se describe en el ejemplo 24 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con el derivado de cloroalquilo-1H-pirazol apropiado.

Tabla 2: [4-(4-cloro-3-difluorometilo-fenilo)-pirazol-1-ilo]-derivados

40

45

Ejemplo	R	Nombre-Estructura	forma	MW	m.p. °C
25		5-[[4-[4-Cloro-3-(difluoromethyl)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-1H-pirazol	base	337,7	85-87
26		4-[4-Cloro-3-(difluoromethyl)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol	base	309,7	102-106
27		4-[2-[4-[4-Chloro-3-(difluoromethyl)fenilo]pirazol-1-ilo]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol	HCl	351,8	49-53

50

55

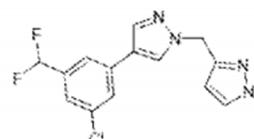
60

65

**Ejemplo 28:** 4-[3-cloro-5-(difluorometilo)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol:

[0155]

5



10

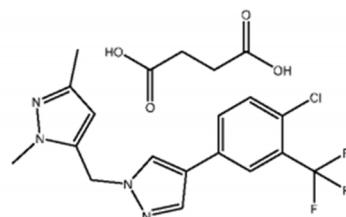
[0156] El compuesto del ejemplo 28 se preparó como se describe en el ejemplo 24 reemplazando 5-bromo-2-cloro-benzaldehído con 5-bromo-3-cloro-benzaldehído y reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol. m.p.: 104-105°C; MS (ESI m/z) 309,7 [M+H]<sup>+</sup>

15

**Ejemplo 29:** 5-[[4-[4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilpirazol succinato:

[0157]

20

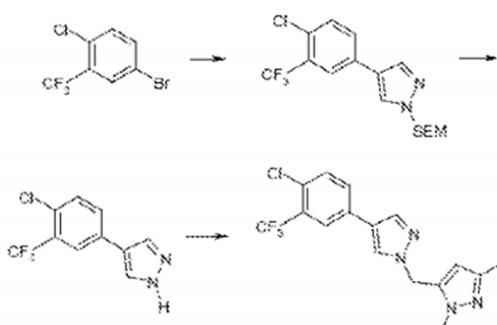


25

[0158] El compuesto del ejemplo 29 se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 5-bromo-2-cloro-1-trifluorometilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

30

35



40

45

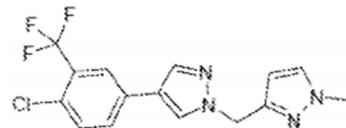
[0159] m.p.: 133-136°C de sal succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 355,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,51 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 3,76 (s, 2H); 5,41 (s, 1H); 6,10 (s, 1H); 7,69 (d, 1H, J = 8,17); 7,20 (dd, 1H, J = 8,50); 8,01 (s, 1H); 8,44 (s, 1H).

50

**Ejemplo 30:** 3-[[4-[4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol:

[0160]

55



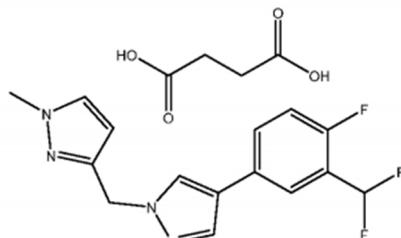
60

[0161] El compuesto del ejemplo 30 se preparó como se describe en el ejemplo 29 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol por 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol. m.p.: 84-88°C; MS (ESI m/z) 341,7 [M+H]<sup>+</sup>

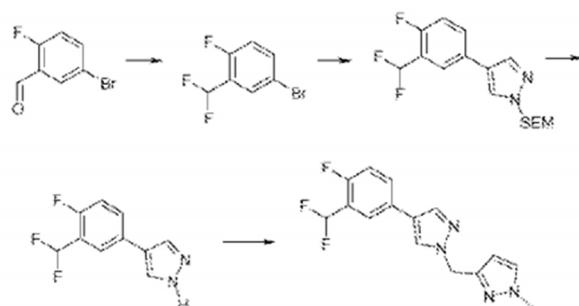
65

**Ejemplo 31:** 3-[[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol succinato:

[0162]



[0163] El compuesto del ejemplo 31 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



[0164] A una solución de 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído (4,06 g, 20 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro) (4,03 g, 25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró. Rendimiento: 2,74 g (61%)

[0165] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 4-bromo-1-fluoro-2-difluorometilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol. m.p.: 100-103°C; MS (ESI m/z) 307,2 [M+H]<sup>+</sup>

[0166] Los ejemplos en la Tabla 3 se prepararon como se describe en el ejemplo 31 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con el derivado de cloroalquilo-1H-pirazol apropiado.

40

45

50

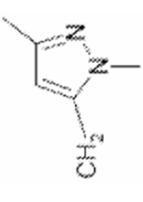
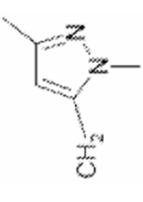
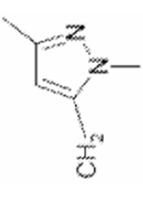
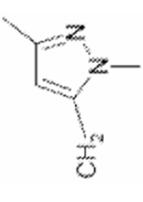
55

60

65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Tabla 3: [4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]-derivados

Ejemplo	R	Nombre - Estructura	forma	MS	m.p.°C
32		5-[4-[3-(Difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-4-fluoro-fenilo]-1,3-dimetilo-pirazol	base	321,3	44-48
33		4-[3-(Difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[('1-metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol	base	307,2	71-73
34		4-[3-(Difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[('2-metilpirazol-3-ilo)metilo]pirazol	base	307,2	90-92
35		4-[3-(Difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol	base	293,2	resin

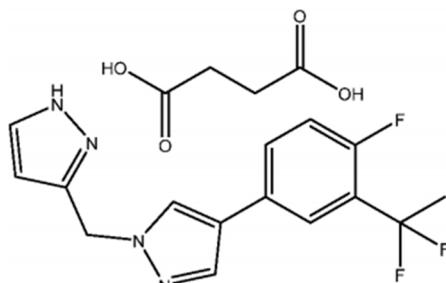
Ejemplo	R	(Continuación)		forma	MS	m.p.°C
		Nombre - Estructura				
36		4-[2-[4-[3-(Difluorometilo)-4-fluorofenilo]pirazol-1-il]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazo[ 		base	335,3	resin
37		4-[3-(Difluorometilo)-4-fluorofenilo]-1-[2-(1H-pirazol-4-il)etilo]pirazol[ 		succinato	307,2	104-106
38		3-[4-[3-(Difluorometilo)-4-fluorofenilo]pirazol-1-il]metilo-1-ethio-pirazol[ 		succinato	321,3	106-108
39		4-[3-(Difluorometilo)-4-fluorofenilo]-1-[3-metilo-1H-pirazol-5-il]metilo-pirazol[ 		base	307,2	113-115

(Continuación)					
Emplo	R	Nombre - Estructura	forma	MS	m.p °C
40		3-[4-[3-(Difluorometilo)-4-fluorofenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-5-etilo-1H-pirazol	citrato	321,0	resin
41		3-[4-[3-(Difluorometilo)-4-fluorofenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-5-propilo-1H-pirazol	citrato	335,0	140-142
42		4-[3-(Difluorometilo)-4-fluorofenilo]-1-[5-metilo-1H-pirazol-4-ilo]metilo]pirazol	citrato	306,9	resin
43		4-[3-(Difluorometilo)-4-fluorofenilo]-1-[5-etilo-1H-pirazol-4-ilo]metilo]pirazol	L(+)-tartrato	321,3	resina

**Ejemplo 44:** 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol succinato:

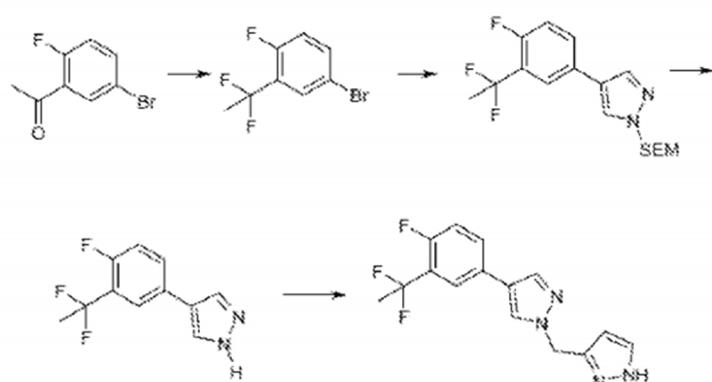
[0167]

5  
10  
15



[0168] El compuesto del ejemplo 44 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

20  
25



Paso 1: 4-bromo-2-(1,1-difluoroethyl)-1-fluorobenceno

35  
40

[0169] A una solución de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenilo)-etanona (4,34 g, 20 mmol) en DCM (50 ml) se añadió DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro) (4,03 g, 25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

45

[0170] La mezcla de reacción se inactivó en agua con hielo y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró. Rendimiento: 2,78 g (58%).

50  
55

[0171] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1, reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 4-bromo-2-(1,1-difluoroethyl)-1-fluorobenceno y reemplazando 4-(2-cloroethyl)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol.

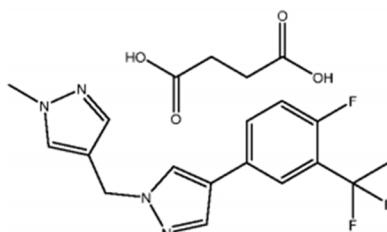
m.p.: 96-98°C, sal de succinato; MS (ESI m/z) 307,2 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,03 (t, 3H, J = 19,11); 2,50 (s, 2H); 3,31 (s, 2H); 5,30 (s, 2H); 6,21 (s, 1H); 7,33 (dd, 1H, J = 10,01); 7,70 (m, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,53 (s, 1H); 12,80 (s, 1H)

60

**Ejemplo 45:** 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol succinato:

[0172]

55  
60  
65

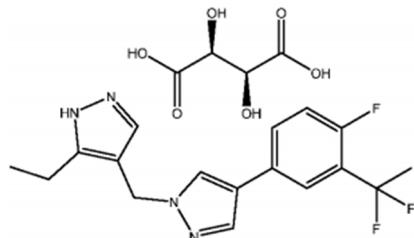


[0173] El compuesto del ejemplo 45 se preparó como se describe en el ejemplo 44 reemplazando 3-clorometilo-1H-pirazol por 4-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol. m.p.: resina, sal succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 321,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 46:** 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-ilo)metilo]pirazol tartrato:

[0174]

5

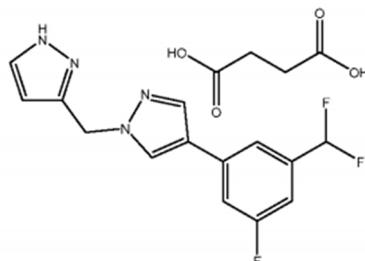


10  
15 [0175] El compuesto del ejemplo 46 se preparó como se describe en el ejemplo 44 reemplazando 3-clorometilo-1H-pirazol con 4-clorometilo-5-etilo-1H-pirazol clorhidrato.  
m.p.: resina, L (+)-sal tartárica, 1:1; MS (ESI m/z) 335,3 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 47: 4-[3-(difluorometilo)-5-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol succinato

20 [0176]

25



30

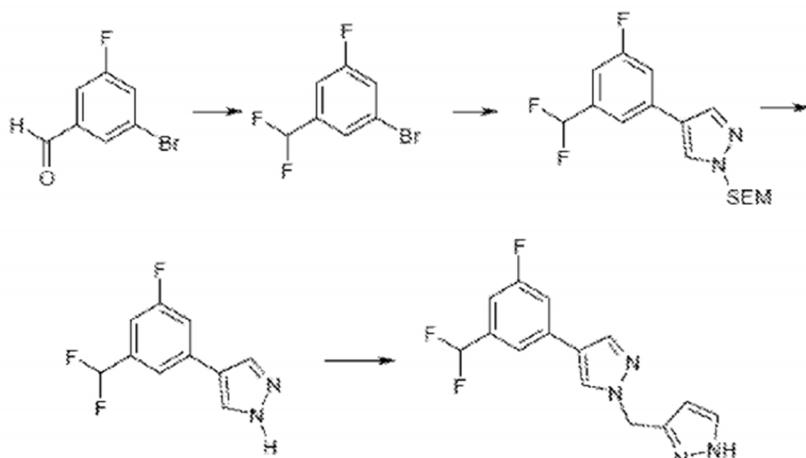
[0177] El compuesto del ejemplo 47 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

35

40

45

50



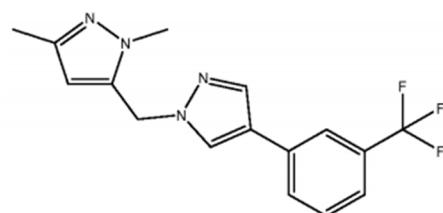
[0178] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 31 reemplazando 5-bromo-2-fluoro-benzaldehído con 5-bromo-3-fluoro-benzaldehído y reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol.  
55 m.p.: 126-128°C, sal de succinato; MS (ESI m/z) 293,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,42 (s, 2H); 2,50 (s, 2H); 5,32 (s, 2H); 6,22 (t, 1H, J = 1,99); 7,02 (t, 1H, J = 55,86); 7,13 (m, 1H, J = 8,75); 7,65 (m, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,35 (s, 1H); 12,32 (s, 1H)

Ejemplo 48: 1,3-dimetilo-5-[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]pirazol:

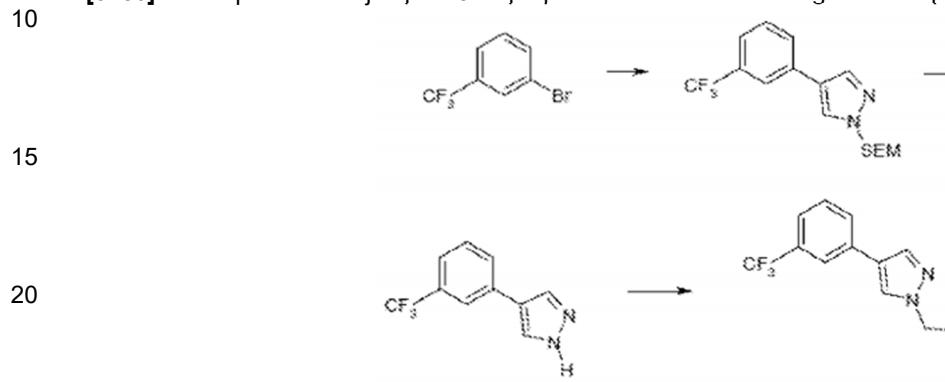
60

[0179]

65



[0180] El compuesto del ejemplo 48 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

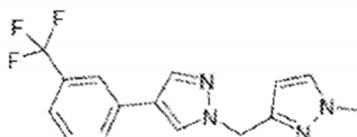


[0181] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 1-bromo-3-trifluorometilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

m.p.: 68-71°C; MS (ESI m/z) 321,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,11 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 5,41 (s, 2H); 6,02 (s, 1H); 7,59 (d, 1H, J = 8,27); 7,90 (d, 1H, J = 8,27); 8,06 (s, 1H); 8,39 (s, 1H)

**Ejemplo 49:** 1-metilo-3-[[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]pirazol succinato

[0182]

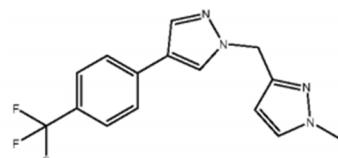


[0183] El compuesto del ejemplo 49 se preparó como se describe en el ejemplo 48 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol por 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

m.p.: 90-94°C, sal de succinato; MS (ESI m/z) 307,2 [M+H]<sup>+</sup>.

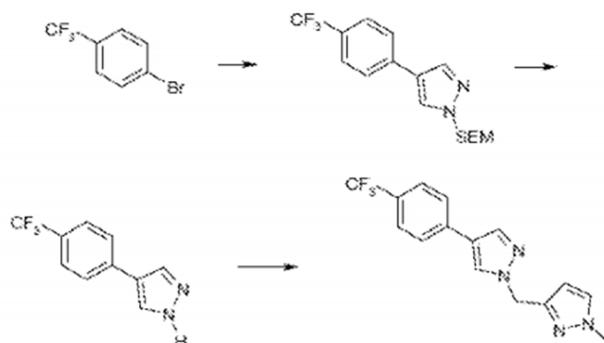
**Ejemplo 50:** 1-metilo-3-[[4-[4-1-1-ilo]metilo]pirazol:

[0184]



[0185] El compuesto del ejemplo 50 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

5



15 [0186] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 1-bromo-4-trifluorometilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

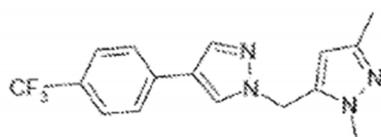
m.p.: 73-77°C; MS (ESI m/z) 307,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,32 (s, 3H); 3,81 (s, 2H); 5,27 (s, 1H); 6,18 (s, 1H); 7,63 (m, 1 H, J = 8,27); 7,67 (d, 1H, J = 8,19); 7,79 (d, 1H, 8,19); 7,99 (s, 1H); 8,34 (s, 1H)

20

Ejemplo 51: 1,3-dimethoxy-5-[[4-(trifluoromethyl)fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-pirazol:

[0187]

25



30

[0188] El compuesto del ejemplo 51 se preparó como se describe en el ejemplo 50 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimethoxy-1H-pirazol.

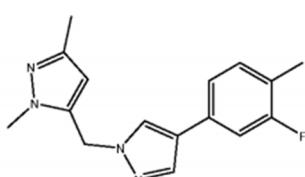
m.p.: 110-112°C; MS (ESI m/z) 321,3 [M+H]<sup>+</sup>

35

Ejemplo 52: 5-[[4-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimethoxy-pirazol:

[0189]

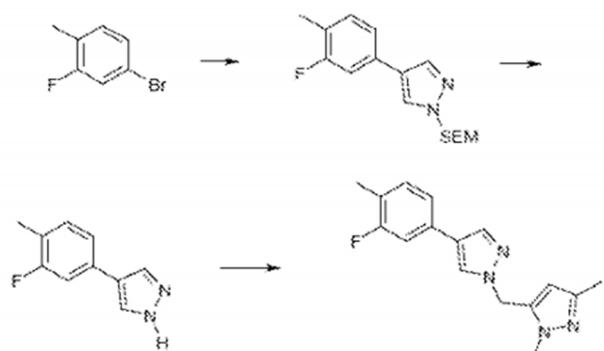
40



45

[0190] El compuesto del ejemplo 52 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

50



55

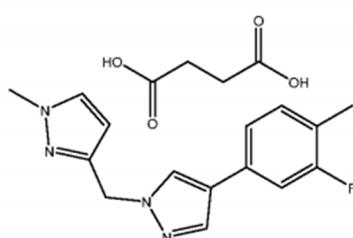
[0191] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 4-bromo-2-fluoro-1-metilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimethoxy-1H-pirazol.

m.p.: 65-67°C; MS (ESI m/z) 285,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,13 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,79 (s, 3H);

5,42 (s, 2H); 6,03 (s, 1H); 7,28 (dd, 1H, *J* = 8,05); 7,34 (dd, 1H, *J* = 7,82); 7,40 (d, 1H, *J* = 11,30); 7,96 (s, 1H); 8,21 (s, 1H)

**Ejemplo 53:** 3-[[4-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol succinato:

5 [0192]

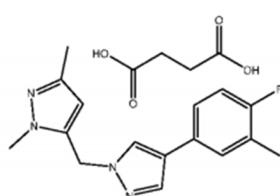


[0193] El compuesto del ejemplo 53 se preparó como se describe en el ejemplo 52 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

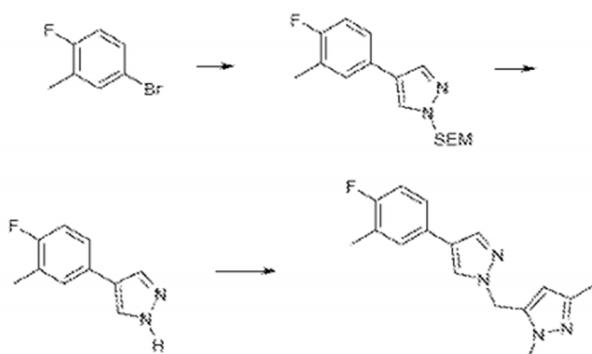
m.p.: 83-86°C, sal succinato; MS (ESI m/z) 271,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 54:** 5-[[4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol succinato:

25 [0194]



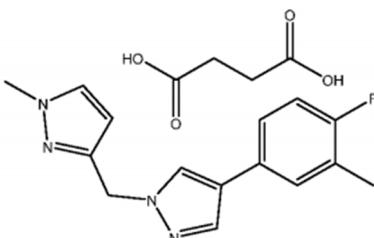
30 [0195] El compuesto del ejemplo 54 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



35 [0196] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 5-bromo-2-fluoro-1-metilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

m.p.: 80-82°C, sal succinato. MS (ESI m/z) 285,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,13 (s, 3H); 3,34 (s, 3H); 3,34 (s, 4H), 3,78 (s, 3H); 5,42 (s, 2H); 6,04 (s, 1H); 7,14 (dd, 1H, *J* = 9,24); 7,34 (m, 1H); 7,53 (d, 1H, *J* = 7,84); 7,92 (s, 1H); 8,00 (s, 1H); 8,18 (s, 1H)

40 **Ejemplo 55:** 3-[[4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol succinato:



[0197] El compuesto del ejemplo 55 se preparó como se describe en el ejemplo 54 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol por 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

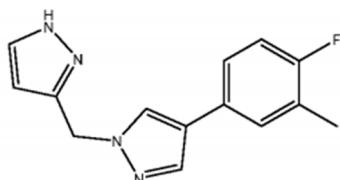
m.p.: resina, sal succinato; MS (ESI m/z) 271,3 [M+H]<sup>+</sup>

5

**Ejemplo 56:** 4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol:

[0198]

10



15

[0199] El compuesto del ejemplo 56 se preparó como se describe en el ejemplo 54 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol por 3-clorometilo-1H-pirazol.

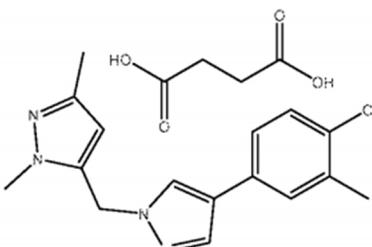
m.p.: 135-139°C; MS (ESI m/z) 256,2 [M+H]<sup>+</sup>

20

**Ejemplo 57:** 5-[[4-(4-cloro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol succinato:

[0200]

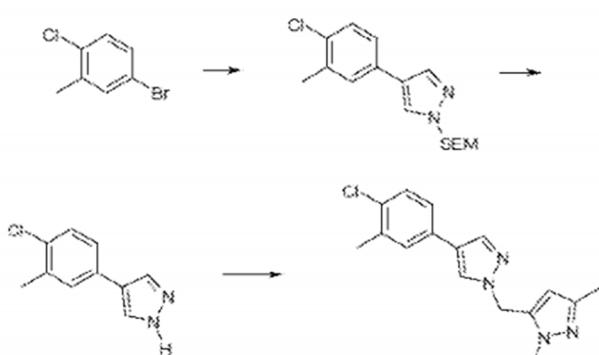
25



30

[0201] El compuesto del ejemplo 57 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

40



45

50

[0202] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 5-bromo-2-cloro-1-metilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

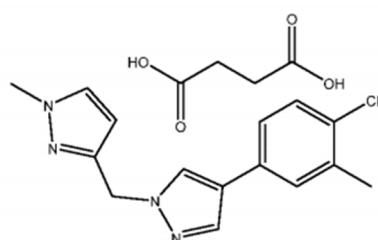
m.p.: 70-74°C, sal de succinato; MS (ESI m/z) 301,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,10 (s, 3H); 2,89 (s, 3H); 3,30 (d, 4H), 3,75 (s, 3H); 5,39 (s, 2H); 6,01 (s, 1H); 7,38 (d, 1 H, J = 8,74); 7,41 (d, 1H, J = 8,74); 7,59 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 8,21 (s, 1H)

60

**Ejemplo 58:** 3-[[4-(4-cloro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol succinato:

[0203]

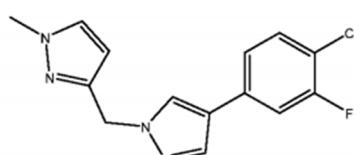
65



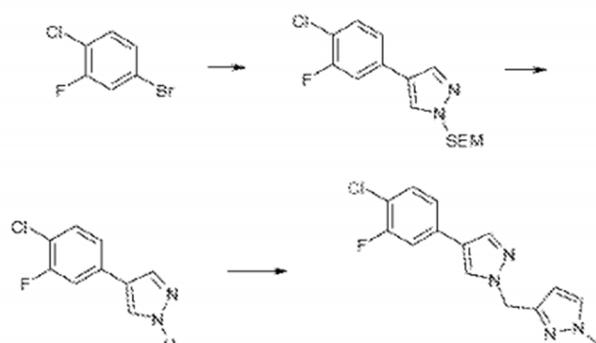
- 10 [0204] El compuesto del ejemplo 58 se preparó como se describe en el ejemplo 57 reemplazando el 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol por 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.  
pf: resina, sal succinato; MS (ESI m/z) 287,7 [M+H]<sup>+</sup>

15 **Ejemplo 59:** 3-[[4-(4-cloro-3-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol:

[0205]



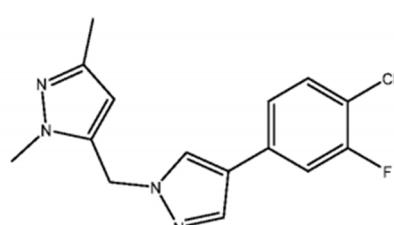
- 25 [0206] El compuesto del ejemplo 59 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



- [0207] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 5-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.\n  
m.p.: 62-65°C; MS (ESI m/z) 291,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,80 (s, 3H); 5,25 (s, 2H); 6,16 (s, 1H); 7,44 (d, 1H, J = 9,17); 7,51 (dd, 1H, J = 7,80); 7,63 (m, 1H); 7,68 (d, 1H, J = 10,60); 7,95 (s, 1H); 8,28 (s, 1H)

**Ejemplo 60:** 5-[[4-(4-cloro-3-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol:

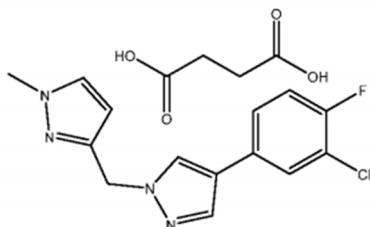
[0208]



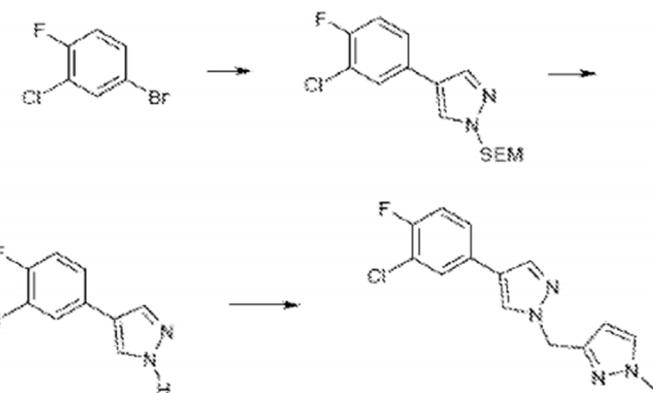
- 60 [0209] El compuesto del ejemplo 60 se preparó como se describe en el ejemplo 59 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.  
m.p.: 90-92°C; MS (ESI m/z) 305,7 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 61:** 3-[[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol succinato:

[0210]



[0211] El compuesto del ejemplo 61 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

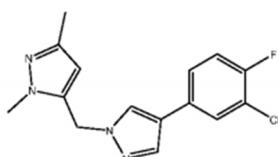


30 [0212] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 4-bromo-2-cloro-1-fluoro-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

35 m.p.: 109-112°C, sal succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 291,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,30 (d, 4H); 3,81 (s, 3H); 5,24 (s, 2 H); 6,14 (s, 1H); 7,42 (d, 1H, J = 9,12); 7,50 (dd, 1H, J = 7,85); 7,61 (m, 1H); 7,66 (d, 1H, J = 10,64); 7,94 (s, 1H); 8,27 (s, 1H)

35 Ejemplo 62: 5-[[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol:

[0213]

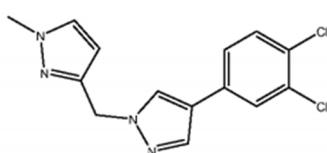


[0214] El compuesto del ejemplo 62 se preparó como se describe en el ejemplo 62 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

50 m.p.: 56-60°C; MS (ESI m/z) 305,7 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 63: 3-[[4-(3,4-diclorometilpirazol-1-ilo)methyl]methyl]-1,3-dimetilo-pirazol:

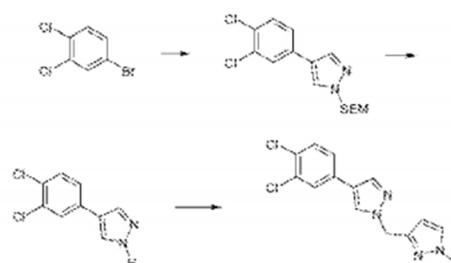
[0215]



[0216] El compuesto del ejemplo 63 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

5

10



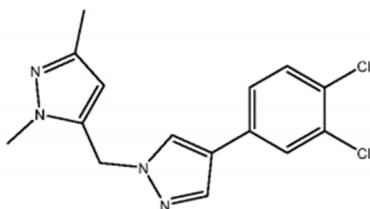
**[0217]** El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 4-bromo-1,2-dicloro-benceno y reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

m.p.: 106-110°C; MS (ESI m/z) 308,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,80 (s, 3H); 5,24 (s, 2 H); 6,17 (s, 1H); 7,58 (s, 2 H); 7,63 (s, 1H); 7,89 (m, 1H); 7,98 (s, 1H); 8,31 (s, 1H)

**Ejemplo 64:** 5-[[4-(3,4-diclorofenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol:

20 **[0218]**

25



**[0219]** El compuesto del ejemplo 64 se preparó como se describe en el ejemplo 64 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

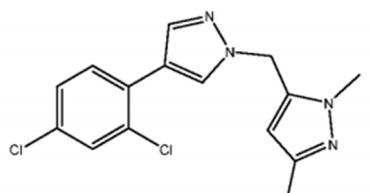
m.p.: 56-60°C; MS (ESI m/z) 322,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 65:** 5-[[4-(2,4-diclorofenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol:

35

**[0220]**

40

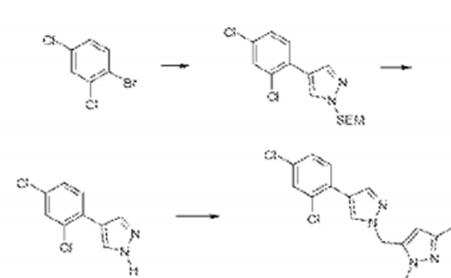


45

**[0221]** El compuesto del ejemplo 65 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

50

55



**[0222]** El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 4-bromo-1,3-dicloro-benceno y reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

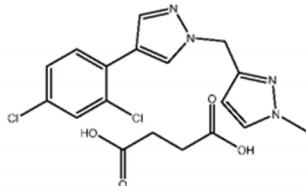
m.p.: 60-64°C; MS (ESI m/z) 322,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,13 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,31 (d, 4H), 3,71 (s, 3H); 5,38 (s, 2H); 6,00 (s, 1H); 7,34 (d, 1H, J = 8,79); 7,48 (d, 1H, J = 8,76); 7,51 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,28 (s, 1H)

65

**Ejemplo 66:** 3-[[4-(2,4-diclorofenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol succinato:

[0223]

5



10

[0224] El compuesto del ejemplo 66 se preparó como se describe en el ejemplo 65 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol por 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

m.p.: resina, sal succinato; MS (ESI m/z) 308,1 [M+H]<sup>+</sup>

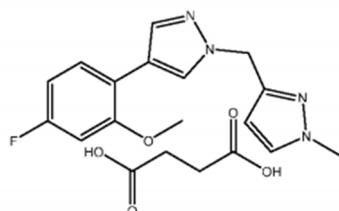
15

**Ejemplo 67:** 3-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol succinato:

[0225]

20

25

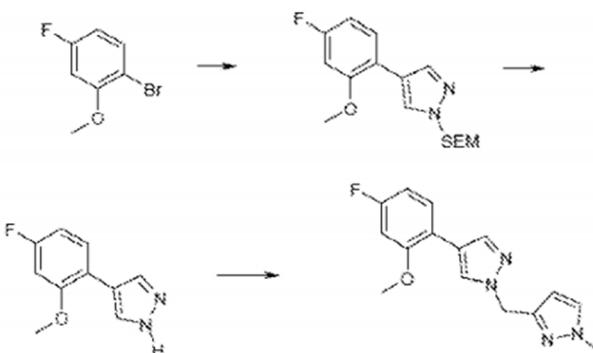


[0226] El compuesto del ejemplo 67 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

30

35

40



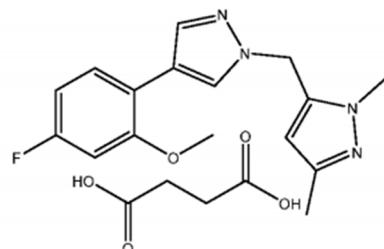
45

[0227] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 2-bromo-5-fluoro-1-metoxibenceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

m.p.: 111-114°C, sal de succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 287,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,25 (s, 3H); 3,35 (s, 3H); 3,87 (d, 4H); 5,29 (s, 2H); 6,17 (s, 1H); 6,81 (dd, 1H, J = 8,78); 6,98 (dd, 1H, J = 11,09); 7,64 (m, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 12,19 (s, 2H). **Ejemplo 68:** 5-[[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol succinato:

55

60



[0228] El compuesto del ejemplo 68 se preparó como se describe en el ejemplo 67 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

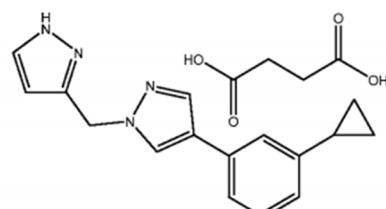
65

m.p.: resina, sal succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 301,3 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 69:** 4-(3-ciclopropilfenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol succinato:

[0229]

5

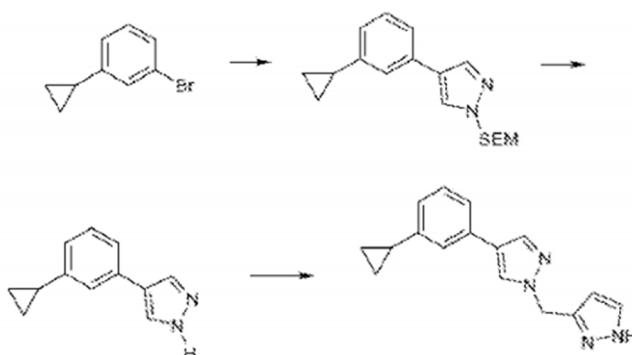


10

[0230] El compuesto del ejemplo 69 fue preparado de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

15

20



25

30

35

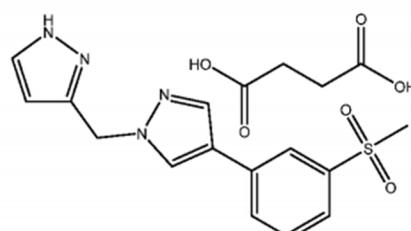
[0231] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 3-bromo-1-ciclopropilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol.  
m.p.: 122-125°C, sal succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 265,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,72 (m, 2H); 0,95 (m, 2 H); 2,42 (s, 2H); 2,50 (s, 2H); 3,31 (s, 1H); 5,30 (s, 2H); 6,89 (d, 1H, J = 2,06); 7,18 (d, 1H, J = 7,57); 7,20 (s, 1H); 7,26 (dd, 1H, J = 7,50); 7,64 (m, 1H); 7,86 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 12,29 (s, 2H)

**Ejemplo 70:** 4-(3-metilsulfoniifenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol succinato:

[0232]

40

45

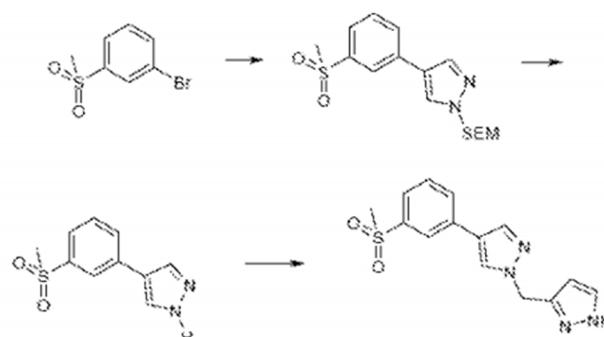


50

[0233] El compuesto del ejemplo 70 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

55

60



65

[0234] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-

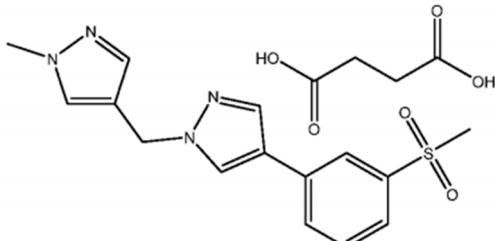
difluorometoxibenceno con 1-bromo-3-metanosulfonilo-benceno y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol.

m.p.: 122-125°C, sal succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 303,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,30 (s, 3H); 3,05 (s, 2H); 3,10 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 6,02 (s, 1H); 7,41 (m, 1H); 7,52 (d, 1H, *J* = 8,54); 7,71 (d, 1H, *J* = 8,54); 7,82 (m, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 12,55 (s, 1H)

**Ejemplo 71:** 1-metilo-4-[4-(3-metilsulfonifenilo)pirazol-1-ilo]metilopirazol succinato:

[0235]

10



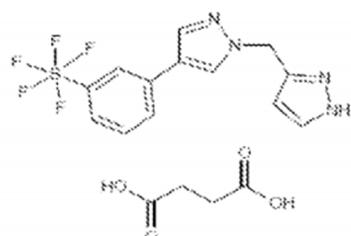
15 [0236] El compuesto del ejemplo 71 se preparó como se describe en el ejemplo 70 reemplazando 3-clorometilo-1H-pirazol por 4-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

m.p.: resina, sal succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 317,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 72:** 1-((1H-pirazol-3-ilo)metilo)-4-(3-(pentafluoro-16-sulfanilo)fenilo)-1H-pirazol succinato:

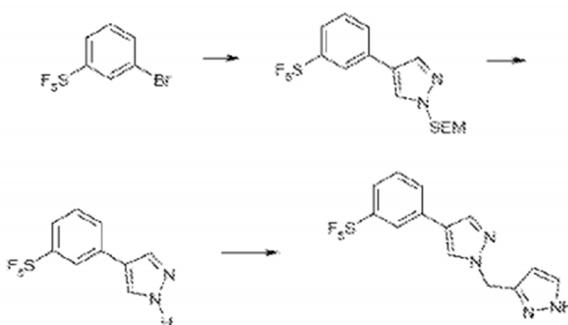
25 [0237]

30



35 [0238] El compuesto del ejemplo 72 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

40



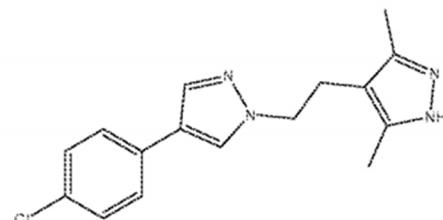
45 [0239] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1, reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 1-bromo-3-pentafluoro-fenilo-sulfano y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol.

m.p.: 142-145°C, sal succinato, 1:1; MS (ESI m/z) 351,3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,42 (s, 2H); 2,51 (s, 2H); 3,31 (s, 2H); 5,32 (s, 2H); 6,22 (d, 1H, *J* = 2,24); 7,58 (dd, 1H, *J* = 7,75); 7,64 (m, 1H); 7,87 (d, 1H, *J* = 7,75); 8,04 (m, 1H); 8,42 (s, 1H); 12,44 (s, 1H)

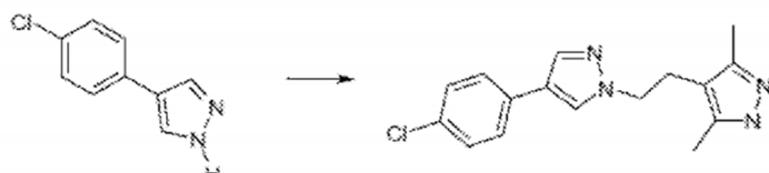
50 **Ejemplo 73:** 4-[2-[4-(4-clorofenilo)pirazol-1-ilo]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol:

55 [0240]

60



[0241] El compuesto del ejemplo 73 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



[0242] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1, reemplazando 4-(4-cloro-3-difluorometoxi-fenilo)-1H-pirazol por 4-(4-clorofenilo)-1H-pirazol.

[0243] m.p.: 130-134°C; MS (ESI m/z) 301,7 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,94 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,80 (t, 2H, J = 6,99); 4,12 (t, 2H, J = 6,99); 7,39 (d, 2H, J = 8,09); 7,55 (d, 2H, J = 8,09); 7,90 (s, 1H); 8,01 (s, 1H); 11,91 (s, 1H).

[0244] Los ejemplos en la Tabla 4 se prepararon como se describe en el ejemplo 73 reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con el derivado de cloroalquilo-1H-pirazol apropiado.

30

**Tabla 4: 4-[2-[4-(4-clorofenilo)pirazol-1-ilo]-derivados**

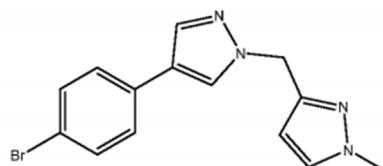
35

Ejemplo	R	Nombre - Estructura	forma	MW	m.p. °C
74		5-[[4-(4-Clorofenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol 	base	287,7	85-89
75		3-[[4-(4-Clorofenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1-metilo-pirazol 	base	273,7	63-66
76		4-(4-Clorofenilo)-1-[(2-metilpirazol-3-ilo)metilo]pirazol 	HCl	273,7	106-110
77		4-(4-Clorofenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol 	base	259,7	120-124
78		4-(4-Clorofenilo)-1-[(1-metilpirazol-4-ilo)metilo]pirazol 	base	273,7	111-11

**Ejemplo 79:** 3-[[4-(4-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol:

[0245]

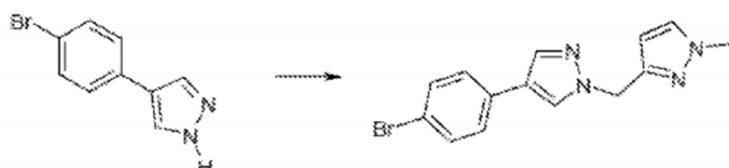
5



10

[0246] El compuesto del ejemplo 79 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

15



20

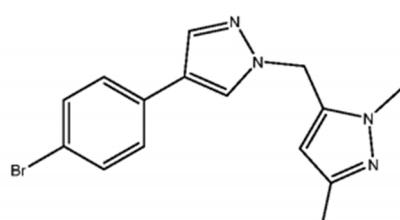
[0247] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 4-(4-bromofenilo)-1H-pirazol y reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1H-pirazol.

25 m.p.: 104-106°C; MS (ESI m/z) 318,1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

**Ejemplo 80:** 5-[[4-(4-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol:

[0248]

30



35

40 [0249] El compuesto del ejemplo 80 se preparó como se describe en el ejemplo 79 reemplazando 3-clorometilo-1H-pirazol por 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

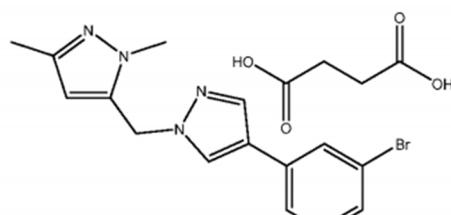
m.p.: 91-96°C; MS (ESI m/z) 332,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 81:** 5-[[4-(3-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol succinato

45

[0250]

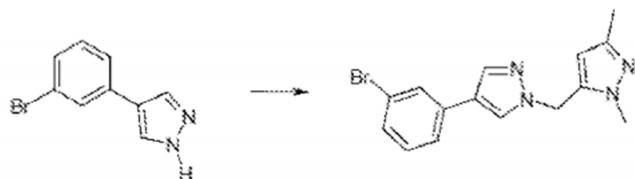
50



55

[0251] El compuesto del ejemplo 81 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

60



65

[0252] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 4-(3-bromofenilo)-1H-pirazol y reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

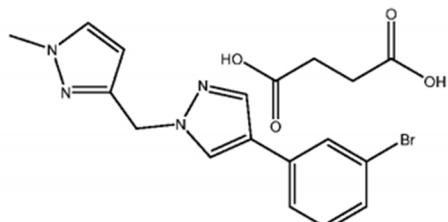
m.p.: 97-99°C, sal succínica, 1:1; MS (ESI m/z) 332,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

5

**Ejemplo 82:** 3-[[4-(3-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol succinato:

[0253]

10



15

[0254] El compuesto del ejemplo 82 se preparó como se describe en el ejemplo 81 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

m.p.: 116-118°C de sal succínica, 1:1; MS (ESI m/z) 318,1 [M+H]<sup>+</sup>

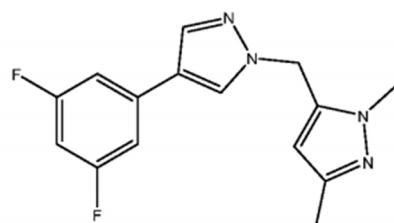
20

**Ejemplo 83:** 5-[[4-(3,5-difluorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol:

25

[0255]

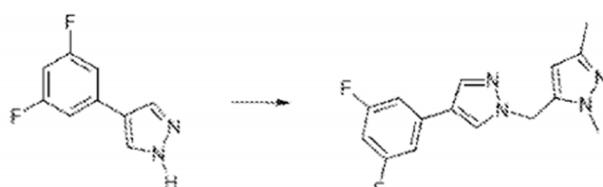
30



35

[0256] El compuesto del ejemplo 83 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

40



45

[0257] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 4-(3,5-difluorofenilo)-1H-pirazol y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol.

m.p.: 90-93°C; MS (ESI m/z) 289,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

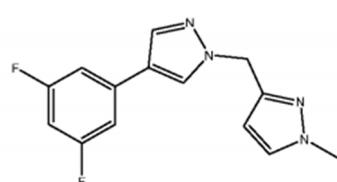
50

**Ejemplo 84:** 3-[[4-(3,5-difluorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol:

55

[0258]

60



65

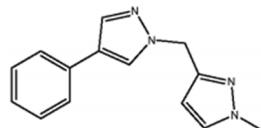
[0259] El compuesto del ejemplo 84 se preparó como se describe en el ejemplo 83 reemplazando 5-clorometilo-1,3-dimetilo-1H-pirazol por 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

m.p.: 96-100°C; MS (ESI m/z) 275,2 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 85:** 1-metilo-3-[(4-fenilpirazol-1-ilo)metilo]pirazol:

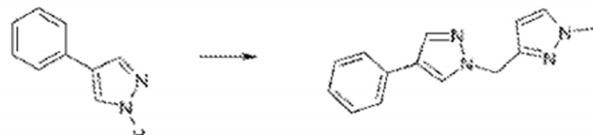
[0260]

5



10 [0261] El compuesto del ejemplo 85 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

15



20 [0262] El compuesto se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 4-fenilo-1H-pirazol y reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol.

m.p.: 91-95°C; MS (ESI m/z) 239,2 [M+H]<sup>+</sup>

25 [0263] Los ejemplos en la Tabla 5 se prepararon como se describe en el ejemplo 85 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con el derivado de cloroalquilo-1H-pirazol apropiado.

Tabla 5: 4-fenilpirazol-1-ilo-derivados

30

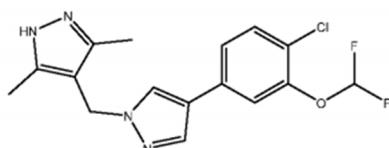
Ejemplo	R	Nombre - Estructura	forma	MW	m.p. °C
35 86		1,3-Dimetilo-5-[(4-fenilpirazol-1-ilo)metilo]pirazol 	base	253,3	82-84
40 87		1-Metilo-5-[(4-fenilpirazol-1-ilo)metilo]pirazol; ácido succínico 	succinato	239,2	85-87

50

**Ejemplo 88:** 4-[[4-(3-difluorometoxi-4-cloro-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol

[0264]

55



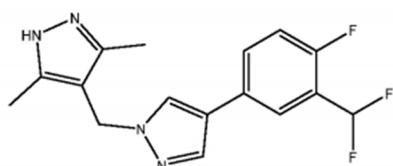
60 [0265] El compuesto del ejemplo 88 se preparó como se describe en el ejemplo 1 reemplazando 4-(2-cloroetilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 4-(2-clorometilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol en el Paso 4. MS [M+H]<sup>+</sup> = 353,8; intervalo de fusión: 146-148°C

65

**Ejemplo 89:** 4-[[4-(3-difluorometilo-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol:

[0266]

5

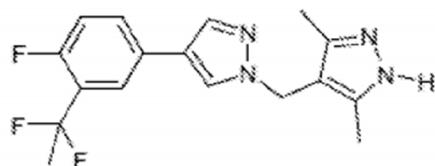


[0267] El compuesto del ejemplo 89 se preparó como se describe en el ejemplo 31 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 4-(2-clorometilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol en el Paso 4. MS [M+H]<sup>+</sup> = 321,3; intervalo de fusión: 154-155°C

**Ejemplo 90:** 4-[[4-(3,5-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol:

[0268]

15

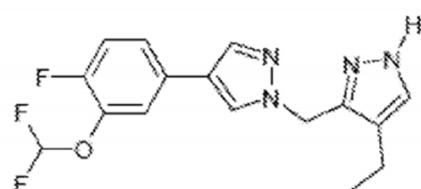


[0269] El compuesto del ejemplo 90 se preparó como se describe en el ejemplo 45 reemplazando 4-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol por 4-(2-clorometilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol en el Paso 4. MS [M+H]<sup>+</sup> = 335,3; intervalo de fusión: 118-120°C

**Ejemplo 91:** 3-[[4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-4-etilo-1H-succinato de pirazol:

[0270]

30

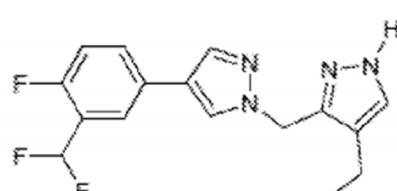


[0271] El compuesto del ejemplo 91 se preparó como se describe en el ejemplo 20 reemplazando 4-clorometilo-5-etilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-4-etilo-1H-pirazol en el Paso 4. MS [M+H]<sup>+</sup> = 337,3

**Ejemplo 92:** 3-[[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-ilo]metilo]-4-etilo-1H-pirazol:

[0272]

45

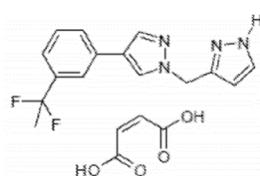


[0273] El compuesto del ejemplo 92 se preparó como se describe en el ejemplo 31 reemplazando 3-clorometilo-1-metilo-1H-pirazol con 3-clorometilo-4-etilo-1H-pirazol en el Paso 4. MS [M+H]<sup>+</sup> = 321,3

**Ejemplo 93:** 3-[[4-(3-(1,1-difluoroetilo)-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1H-pirazol maleato:

[0274]

60



65

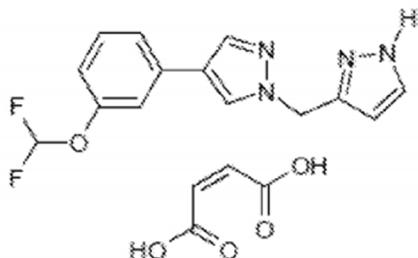
[0275] El compuesto del ejemplo 93 se preparó como se describe en el ejemplo 6 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 3-bromo-1-(1,1-difluoroetilo)-benceno en el paso 1.

MS  $[M+H]^+$  = 289,4

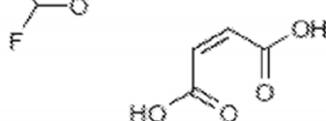
5 **Ejemplo 94:** 3-[[4-(3-(difluorometoxi)-fenilo)pirazol-1-ilo]metilo]-1H-pirazol maleato:

[0276]

10



15



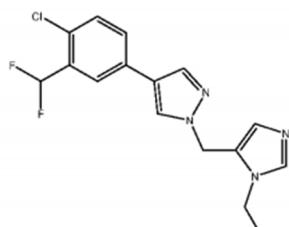
20 [0277] El compuesto del ejemplo 94 se preparó como se describe en el ejemplo 6 reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 3-bromo-1-difluorometoxibenceno en el paso 1.

MS  $[M+H]^+$  = 291,3

**Ejemplo 95:** 4-(4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo)-1-((1-etilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-1H-pirazol:

25 [0278]

30



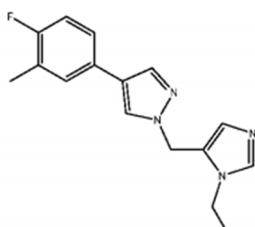
35

[0279] El compuesto del ejemplo 95 se preparó como se describe en el ejemplo 24 reemplazando 5-(clorometilo)-1-metilo-1H-pirazol por 5-(clorometilo)-1-etilo-1H-imidazol.

40 **Ejemplo 96:** 4-(4-fluoro-3-metilfenilo)-1-((1-etilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-1H-pirazol:

[0280]

45



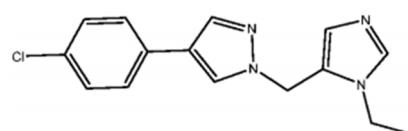
50

[0281] El compuesto del ejemplo 96 se preparó usando los métodos descritos en este documento.

55 **Ejemplo 98:** 4-(4-clorofenilo)-1-((1-etilo-1H-imidazol-5-ilo)metilo)-1H-pirazol:

[0282]

60

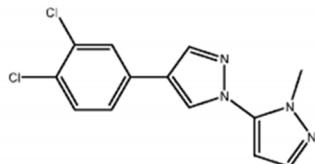


65 [0283] El compuesto del ejemplo 98 se preparó como se describe en el ejemplo 73 reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 5-(clorometilo)-1-etilo-1H-imidazol.

**Ejemplo 100:** 4-(3,4-diclorofenilo)-2'-metilo-2'H-1,3'-bipirazol:

[0284]

5



10

[0285] Se preparó 4-(3,4-diclorofenilo)-1H-pirazol como se describe en el Ejemplo 1, Pasos 1-3, reemplazando 4-bromo-1-cloro-2-difluorometoxibenceno con 4-bromo-1,2-dicloro-benceno en el Paso 1.

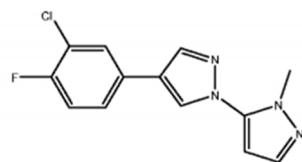
15 **Paso 4: 4-(3,4-diclorofenilo)-2'-metilo-2'H-1,3'-bipirazol**

[0286] Acetato de cobre (II) (110 mg, 0,6 mmol), piridina (0,08 mL, 1 mmol), éster de pinacol de 1-metilo-1H-pirazol-5-ácido borónico y 4-(3,4-diclorofenilo)-1H-pirazol (383 mg, 1,8 mmol) se combinaron en DMF y se agitaron durante 20 h a 95 grados C. Las extracciones se llevaron a cabo usando agua y acetato de etilo y el producto bruto se purificó por cromatografía instantánea usando DCM/MeOH (95:5).

**Ejemplo 101:** 4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2'-metilo-2'H-1,3'-bipirazol:

[0287]

25



30

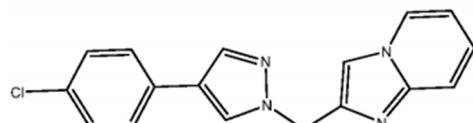
[0288] El compuesto en el ejemplo 101 se preparó como se describe para el ejemplo 100, reemplazando 4-bromo-1,2-dicloro-benceno con 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno en el Paso 1.

35

**Ejemplo 102:** 2-((4-(4-clorofenilo)-1H-pirazol-1-il)metilo)imidazo[1,2-a]piridina:

[0289]

40



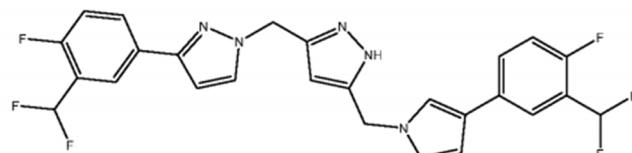
45

[0290] El compuesto del ejemplo 102 se preparó como se describe en el ejemplo 73 reemplazando 4-(2-cloro-etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol con 2-(clorometilo) imidazo[1,2-a].

50 **Ejemplo 103:** 3-(3-(difluorometilo)-4-fluorofenilo)-1-((5-((4-(3-(difluorometilo)-4-fluorofenilo)-1H-pirazol-1-il)metilo)-1H-pirazol-3-il)metilo)-1H-pirazol:

[0291]

55

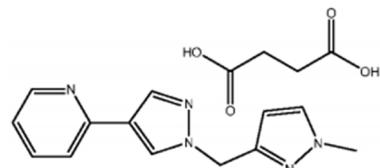


60

**Ejemplo 104:** 2-(1-((1-metilo-1H-pirazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il)piridina succinato:

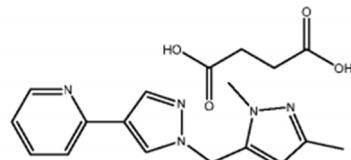
[0292]

65



Ejemplo 105: 2-((1,3-dimethyl-1H-pirazol-5-ilo)metilo)-1H-pirazol-4-ilo)piridina succinato:

10 [0293]



[0294] Los ejemplos 106-111 se prepararon de acuerdo con los métodos descritos en este documento con los materiales de partida apropiados.

20

Ejemplo	Estructura
106	1-((1H-pirazol-3-ilo)metilo)-4-(3-cloro-5-(difluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol succinato 
107	4-(2-(4-(4-clorofenilo)-1H-pirazol-1-ilo)etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol succinato 
108	4-(2-(4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo)-1H-pirazol-1-ilo)etilo)-3,5-dimetilo-1H-pirazol succinato 
109	5-((4-(3-fluoro-4-metilfenilo)-1H-pirazol-1-ilo)metilo)-1,3-dimetilo-1H-pirazol 
110	4-(3,4-diclorofenilo)-2'-metilo-2'H-1,3'-bipirazol 
111	4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2'-metilo-2'H-1,3'-bipirazol 

Ensayos biológicos**Inhibición de la unión específica al receptor NR1/NR2B de rata**

- 5      [0295] Las ratas Wistar macho (de 180 a 200 g) se mataron por asfixia en una cámara CO<sub>2</sub> durante dos minutos. Se extrajeron cerebros enteros sin cerebelo y se disecaron en hielo, se colocaron en viales cerrados y se almacenaron a -70°C.
- 10     [0296] Las fracciones de membrana se prepararon y probaron utilizando técnicas estándar. En el momento del ensayo, se colocó 1 g de los cerebros en 25 ml de tampón Tris 50 mM/EDTA 10 mM, pH 7,1 (25 vol. por g de tejido original) y se homogeneizó durante 30 segundos a 20000 rpm con un Ultraturrax T25 (Jahnke & Kunkel, IKA-Labortechnik, Staufen, Alemania). El homogeneizado se centrifugó a 4°C durante 10 minutos a 48000 g (OPTIMA L-70, Beckman, Palo Alto, CA 94304, EE.UU.).
- 15     [0297] El sobrenadante se desechó y el sedimento se homogeneizó en hielo durante 30 segundos a 20000 rpm con un Ultraturrax y nuevamente se centrifugó a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento resultante se resuspendió en 25 ml de tampón Tris 50 mM/EDTA 10 mM, se homogeneizó durante 30 segundos con un Ultraturrax, se dividió en alícuotas, se congeló a -70°C y se almacenó hasta su uso.
- 20     [0298] Después de descongelar el día del ensayo, se centrifugó una alícuota de membrana de 5 ml a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió en 5 ml de tampón Tris 5 mM/EDTA 1 mM, pH 7,4, se homogeneizó durante 30 segundos a 20000 rpm con un Ultraturrax y se centrifugó a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. Esto se repitió dos veces. El sedimento final se homogeneizó en 5 ml de tampón Tris 5 mM/EDTA 1 mM a 4°C con un Ultraturrax y se usó para el ensayo de unión a Ifenprodil como se describe a continuación.
- 25     [0299] La mezcla de incubación de 200 µl contenía 5 nmol/l [<sup>3</sup>H]-Ifenprodil, una cantidad optimizada de preparación de membrana, Tris 5 mM/EDTA 1 mM (pH 7,4, 100 µM R(+)-3-PPP, 1 µM GBR-12909, 1 µM GBR-12935) y compuesto de prueba en DMSO al 1%. La unión inespecífica se estimó en presencia de 10M CP101,606. Las muestras fueron incubadas durante 60 min. a 4°C.
- 30     [0300] La incubación se terminó por filtración de las preparaciones de membrana usando Filtermat B (Pharmacia, Uppsala Suecia) y un Micro Cell Harvester (Skatron, Lier, Noruega). El Filtermat B se remojó previamente con polietilenimina al 1% y se lavó cuidadosamente con tampón Tris/HCl 50 mM pH 7,7 después de la filtración para separar la radiactividad libre y la unida. Los filtros se contaron en un contador de centelleo (Betaplate 1205, Berthold, Wildbad, Alemania) para determinar la unión específica de [<sup>3</sup>H]-Ifenprodil.
- 35     [0301] La cantidad óptima de preparación de membrana en el ensayo se determinó y optimizó para cada preparación de membrana por separado antes de la prueba.
- 40     [0302] Los compuestos de prueba se seleccionaron a concentraciones crecientes de 6 a 10 para la determinación de Cl<sub>50</sub> y Ki o en concentraciones de 2 a 4 para la determinación del porcentaje de inhibición. Para pipetear la mezcla de incubación se usó el robot Biomek2000 (Fa. Beckman).
- 45     [0303] Para la determinación de los valores de Cl<sub>50</sub> se utilizó el modelo de 2 parámetros de la gráfica de Hill. En el ensayo de unión NR1/NR2B a una constante de disociación (K<sub>D</sub>) de [<sup>3</sup>H] se determinó -Ifenprodil de 9 nM.

50

55

60

65

Inhibición de NR2B, valores  $\text{IC}_{50}$ 

Ejemplo	Ensayo de unión a NR2B		
	$\text{IC}_{50}$ [nM]	% INH @ 1 $\mu\text{M}$	%INH @ 10 $\mu\text{M}$
1	65.5	NT	NT
2	78.4	NT	NT
3	146	NT	NT
4	119	NT	NT
5	148	NT	NT
6	5.21	NT	NT
7	8.23	NT	NT
8	281	NT	NT
9	152	NT	NT
10	250	NT	NT
11	NT	2.7	NT
12	280	NT	NT
13	22.1	NT	NT
14	76.2	NT	NT
15	163	NT	NT
16	41.1	NT	NT
17	56.0	NT	NT
18	8.01	NT	NT
19	202	NT	NT
20	22.2	NT	NT
21	1021	NT	NT
22	2760	NT	NT
23	1590	NT	NT
24	410	NT	NT
25	980	NT	NT
26	30.1	NT	NT
27	7170	NT	NT
28	638	NT	NT
29	2540	NT	NT
30	1010	NT	NT
31	264	NT	NT
32	323	NT	NT
33	371	NT	NT
34	866	NT	NT
35	17.6	NT	NT
36	424	NT	NT
37	2060	NT	NT
38	443	NT	NT
39	102	NT	NT
40	47.0	NT	NT
41	114	NT	NT
42	202	NT	NT
43	134	NT	NT
44	17.1	NT	NT
45	261	NT	NT
46	106	NT	NT
47	203	NT	NT
48	1970	NT	NT
49	2250	NT	NT
50	4250	NT	NT
51	9210	NT	NT
52	522	NT	NT
53	3840	NT	NT
55	871	NT	NT
56	78.7	NT	NT
57	967	NT	NT
58	668	NT	NT
59	2190	NT	NT
60	2170	NT	NT
61	1380	NT	NT
62	857	NT	NT
63	612	NT	NT
64	1100	NT	NT
65	3810	NT	NT

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(Continuación)

Ejemplo	Ensayo de unión a NR2B		
	CI50 [nM]	% INH @ 1μM	%INH @ 10 μM
66	5210	NT	NT
67	NT	15.1	16.0
68	NT	8.7	26.3
69	831	NT	NT
70	2690	NT	NT
71	9330	NT	NT
72	95.1	NT	NT
73	1157	NT	NT
74	6060	NT	NT
75	3040	NT	NT
76	7350	NT	NT
77	1040	NT	NT
78	8280	NT	NT
79	4720	NT	NT
80	6210	NT	NT
81	4630	NT	NT
82	2620	NT	NT
83	6020	NT	NT
84	NT	14.6	45.7

Ejemplo	Ensayo de unión a NR2B		
	CI50 [nM]	% INH @ 1μM	%INH @ 10 μM
85	NT	22.5	25.3
86	NT	3.8	10.9
87	NT	-3.3	28.8
88	152	NT	NT
89	736	NT	NT
90	422	NT	NT
91	43.8	NT	NT
92	71.2	NT	NT
93	25.2	NT	NT
94	279	NT	NT
95	63.5	NT	NT
96	77.8	NT	NT
98	1060	NT	NT
100	3170	NT	NT
101	5600	NT	NT
102	NT	23.3	NT
103	NT	15.5	NT
104	NT	20.9	-0.6
105	NT	-1.3	4.4

**HNR2BC: Efectos de los artículos de prueba sobre los canales de iones NR1/NR2B humanos clonados expresados en células de mamíferos**

35 [0304] La capacidad de los compuestos de prueba para actuar como un antagonista de NR1/NR2B se evaluó con un ensayo de entrada de calcio (Calcium 5 Assay Kit, Molecular Devices).

40 [0305] Para la evaluación del antagonista, NR1/NR2B se activó con el agonista de control positivo (HBPS libre de Mg<sup>2+</sup> + ácido glutámico 100 μM + glicina 100 μM). El efecto de cada artículo de prueba para inhibir la señal se examinó después de la estimulación con agonista y se comparó con el antagonista de control positivo (MK-801). La señal obtenida en presencia del agonista positivo (HBPS libre de Mg<sup>2+</sup> + ácido glutámico 100 μM + glicina 100 μM) se ajustó a 100 (0% de inhibición) y la señal del antagonista positivo (HBPS libre de Mg<sup>2+</sup> + 100 μM de ácido glutámico + 100 μM de glicina + 100 μM de MK-801) se ajustó a 0 (100% de inhibición).

45 Cultivo de células:

50 [0306] Se usó una línea celular HEK estable transfectada con hNR1/NR2B. Esta línea celular inducible por tetraciclina se transfecta con GRIN1 (número de acceso de GeneBank NM\_007327,2) y GRIN2B (número de acceso de GeneBank NM\_000834,3). Las células se cultivaron en matraces de cultivo celular con DMEM/F12 suplementado con 10% de FCS, 1% de PenStrep y una selección de antibióticos adicionales.

55 [0307] Cuarenta y ocho (48) horas antes del ensayo, las células se sembraron en placas de microtitulación de fondo plano, transparente y negro de 96 pocillos a una densidad de 50000 células/pozo. Veinticuatro (24) horas más tarde, se indujo la expresión del receptor mediante la adición de tetraciclina 1 μg/ml en presencia de ketamina 2 mM y 7-CKA 200 μM. Después de 24 h de inducción del receptor, las placas se usaron para el ensayo.

Ensayo:

60 [0308] Se retiró el medio y se cargaron las células con 200 μl de tampón de carga (Molecular Devices) en HBPS libre de Mg<sup>2+</sup> que contenía 7-CKA 100 μM a 37°C durante una (1) hora.

65 [0309] Los compuestos de prueba se solubilizaron luego en DMSO al 100% y se diluyeron para producir ocho (8) concentraciones diferentes en DMSO al 100%. Se preparó una placa de fármaco de 96 pocillos diluyendo con agua y glicina/glutamato a una concentración de prueba final de 5 veces. La intensidad de fluorescencia de las células en la placa se midió en una FlexStation usando una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 525 nm. Veinte (20) segundos después de comenzar las grabaciones, se agregaron los compuestos junto

con los agonistas de glicina (100  $\mu$ M) y glutamato (100  $\mu$ M) en los pocillos y se midió la fluorescencia durante noventa (90) segundos en resumen.

**[0310]** Los valores de CI50 proporcionados en el párrafo siguiente se determinaron usando un gráfico de 3 parámetros.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ejemplo	CI50 [ $\mu$ M]
2	2,46
4	1,75
6	0,23
7	0,35
14	>10
16	2,15
17	3,7
18	0,37

Ejemplo	CI50 [ $\mu$ M]
20	5,97*
26	0,89
31	7,77
35	0,69
39	2,4
40	3,3
41	59,7*
42	2,3

CI50 [ $\mu$ M]	CI50 [ $\mu$ M]
43	2,66
44	0,53
74	51*
75	33,8*
88	>10
91	1,25
92	11,9*

#### Inhibición de la unión específica al receptor hERG (HERGBD)

**[0311]** Se usó una línea celular HEK con receptor ERG humano transfectado estable para el ensayo. Las células se cultivaron de forma adherente y se mantuvieron en medio MEM de DULBECCOS con 10% de FBS, 1% de aminoácidos no esenciales, 1% de penicilina/estreptomicina y 400  $\mu$ g/ml de G418 (Calbiochem).

**[0312]** Las células se dividieron 2 - 3 veces por semana entre 1:3 y 1:4. para ensayos de unión y preparaciones de membrana, se retiró el medio de cultivo celular, las células se lavaron con PBS. Se prepararon membranas crudas para experimentos de unión a radioligandos raspando las células de los platos en HEPES helado 20 mM/KCl 0,1 mM/pH 7,2. La suspensión celular se homogeneizó en hielo (Ultra turrax, 3 x 20 segundos) y el homogeneizado se centrifugó durante 10 minutos (1°C, 1000 g, OPTIMA, SW28, 2800 U/min). El sobrenadante se centrifugó durante 40 minutos a 100000 g (1°C, OPTIMA, SW28, 23000 U/min). El sedimento de membrana se resuspendió en HEPES 20 mM/KCl 0,1 mM/pH 7,2, se congeló y se almacenó a -80°C.

**[0313]** Después de descongelar el día del ensayo, la suspensión de membrana se diluyó adicionalmente con HEPES 20 mM/KCl 0,1 mM/pH 7,2.

**[0314]** La mezcla de incubación de 200  $\mu$ l contenía 1,5 nmol/l de 3H-Dofetilida, cantidad optimizada de preparación de membrana, HEPES 20 mM/KCl 0,1 mM (pH 7,2) e inhibidor en DMSO al 1%. La unión inespecífica se estimó en presencia de Dofetilida 10 M. Las muestras fueron incubadas durante 90 min. a TA.

**[0315]** La unión se terminó por filtración de las preparaciones de membrana incubadas usando Filtermat B (Pharmacia, Uppsala Suecia) y un Micro Cell Harvester (Skatron, Lier, Noruega). El Filtermat B se había remojado previamente con polietilenimina al 1% y se lavó cuidadosamente con tampón Tris/HCl 0,05 M pH = 7,7 después de la filtración para separar la radioactividad libre y unida. Los filtros se contaron en un contador de centelleo (Betaplate 1205, Berthold, Wildbad, Alemania) para determinar la unión específica de [<sup>3</sup>H]-Dofetilida.

**[0316]** La cantidad óptima de preparación de membrana en el ensayo se determinó y optimizó para cada preparación de membrana por separado antes de usar las membranas en las pruebas de compuestos.

[0317] Los compuestos de prueba se seleccionaron a concentraciones crecientes de 6 a 10 para la determinación de CI50 y Ki o a concentraciones de 2 a 4 para la determinación del porcentaje de inhibición. Para pipetear la mezcla de incubación, usamos habitualmente el robot Biomek2000 (Fa. Beckman).

5

[0318] Los valores de CI50 en la tabla a continuación se determinaron utilizando el modelo de 2 parámetros de la gráfica de Hill.

Ejemplo	CI50 [uM]
1	12.8
2	8.08
3	23.3
4	52.4
5	64.3
6	9.56
7	52.6
8	41
9	21.5
10	18.4
11	12.65
12	8.06
13	37
14	16.1
15	7.93
16	64.7
17	35
18	135
19	>100
20	22.6
21	33.5
22	22.6
23	9.24
24	4.89
25	49.6
26	4.75
27	35.1
28	54.6

Ejemplo	CI50 [uM]
29	17.9
30	3.47
31	19.7
32	38.6
33	>100
34	85.8
35	22.6
36	29.6
37	38.1
38	>100
39	90.2
40	23.3
41	16
42	71.6
43	57.4
44	>100
45	67.8
46	72.9
47	>100
48	37.4
49	19
50	17
51	137
52	>100
54	>100
55	21.1
56	93.8
57	126

Ejemplo	CI50 [uM]
58	12.6
59	7.28
60	31.6
61	24.7
62	41.9
63	10.8
64	14.4
65	40.4
66	8.86
67	63.3
68	93.6
69	>100
70	>100
71	>100
72	44.7
73	98
74	>100
75	131
76	120
77	16.9
78	>100
87	>100
88	43.2
89	88.2
90	84
91	48.9
92	27.4
93	129

Ejemplo	CI50 [uM]
94	120
95	6.36
96	7.96

Ejemplo	CI50 [uM]
98	3.55
100	60.3
101	118

Ejemplo	CI50 [uM]
102	10.24
103	>10
104	>100

**RRNR2BB - Inhibición de la unión específica al receptor NR1/NR2B de rata**

[0319] Ratas Wistar macho (de 180 a 200 g) se mataron por asfixia en una cámara CO<sub>2</sub> durante dos minutos. Los cerebros enteros sin cerebelo se trajeron y se disecaron en hielo, se colocaron en viales cerrados y se almacenaron a -70°C.

[0320] Las fracciones de membrana se prepararon y probaron utilizando técnicas estándar. En el momento del ensayo, se colocaron 1 g de los cerebros en 25 ml de tampón Tris 50 mM/EDTA 10 mM, pH = 7,1 (25 vol. por g de tejido original) y se homogeneizó durante 30 segundos a 20000 U/min. con un Ultraturrax T25 (Jahnke & Kunkel, IKA-Labortechnik, Staufen, Alemania). El homogeneizado se centrifugó a 4°C durante 10 minutos a 48000 g (OPTIMA L-70, Beckman, Palo Alto, CA 94304, EE.UU.). El sobrenadante se desechará y el sedimento se homogeneizó en hielo durante 30 segundos a 20000 U/min con un Ultraturrax y nuevamente se centrifugó a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento resultante se resuspendió en 25 ml de tampón Tris 50 mM/EDTA 10 mM, se homogeneizó durante 30 segundos con un Ultraturrax, se dividió en alícuotas, se congeló a -70°C y se almacenó hasta su uso.

[0321] Después de descongelar el día del ensayo, se centrifugó una alícuota de membrana de 5 ml a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento se resuspendió en 5 ml de tampón Tris 5 mM/EDTA 1 mM, pH = 7,4, se homogeneizó durante 30 segundos a 20000 U/min con un Ultraturrax y se centrifugó a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. Este paso se repitió dos veces. El sedimento final se homogeneizó en 5 ml de tampón Tris 5 mM/EDTA 1 mM a 4°C con un Ultraturrax y se usó para el ensayo de unión a Ifenprodil.

[0322] La mezcla de incubación de 200 µl contenía 5 nmol/l [<sup>3</sup>H]-Ifenprodil, cantidad optimizada de preparación de membrana, Tris 5 mM/EDTA 1 mM (pH 7,4, 100 µM R(+)-3-PPP, 1 µM GBR-12909, 1 µM GBR-12935) e inhibidor en 1% de DMSO. La unión inespecífica se estimó en presencia de 10 M CP101,606. Las muestras fueron incubadas durante 60 min. a 4°C

[0323] La unión se terminó por filtración de las preparaciones de membrana incubadas usando Filtermat B (Pharmacia, Uppsala Suecia) y un Micro Cell Harvester (Skatron, Lier, Noruega). El Filtermat B se remojó previamente con polietilenimina al 1% y se lavó cuidadosamente con tampón Tris/HCl 50 mM pH = 7,7 después de la filtración para separar la radiactividad libre y unida. Los filtros se contaron en un contador de centelleo (Betaplate 1205, Berthold, Wildbad, Alemania) para determinar la unión específica de [<sup>3</sup>H]-Ifenprodil.

[0324] La cantidad óptima de preparación de membrana en el ensayo se ha determinado y optimizado para cada preparación de membrana por separado antes de usar las membranas en las pruebas de compuestos.

[0325] Los compuestos de prueba se seleccionaron a concentraciones crecientes de 6 a 10 para la determinación de CI50 y Ki o a concentraciones de 2 a 4 para la determinación del porcentaje de inhibición. Para pipetear la mezcla de incubación se usó el robot Biomek2000 (Fa. Beckman).

[0326] Los valores de CI50 en las tablas a continuación se determinaron utilizando el modelo de 2 parámetros de la gráfica de Hill. En el ensayo de unión NR1/NR2B, se determinó que una constante de disociación (KD) de [<sup>3</sup>H]-Ifenprodil era de 9 nM. La unión específica en este ensayo fue aproximadamente del 80%.

[0327] Los compuestos de referencia y sus valores CI50 probados en el ensayo de unión al receptor hERG se proporcionan a continuación.

Ejemplo	CI50 [uM]
1	65.5
2	78.4
3	146
4	119
5	148
6	5.21
7	8.23
8	281
9	152
10	250
11	>1000
12	280
13	22.1
14	76.2

Ejemplo	CI50 [uM]
15	163
16	41.1
17	56
18	8.005
19	202
20	22.2
21	1021
22	2760
23	1590
24	410
25	980
26	30.1
27	7170
28	638

Ejemplo	CI50 [uM]
29	2540
30	1010
31	264
32	323
33	371
34	866
35	17.6
36	424
37	2060
38	443
39	102
40	47
41	114
42	202

(Continuación)

	Ejemplo	CI50 [uM]	Ejemplo	CI50 [uM]	Ejemplo	CI50 [uM]
5	43	134	73	1157	103	>1000
	44	17.1	74	6060	104	>10000
	45	261	75	3040	105	>10000
10	46	106.2	76	7350		
	47	203	77	1040		
	48	1970	78	8280		
	49	2250	79	4720		
15	50	4250	81	4630		
	51	9210	81	6210		
	52	522	82	2620		
	53	3840	83	6020		
20	54	522	84	>10000		
	55	871	85	>10000		
	56	78.7	86	>10000		
25	57	967	87	>10000		
	58	668	88	152		
	59	2190	89	736		
	60	2170	90	422		
30	61	1380	91	43.8		
	62	857	92	71.2		
	63	612	93	25.2		
	64	1100	94	279		
35	65	3810	95	63.5		
	66	5210	96	77.8		
	67	>10000	97	807		
40	68	>10000	98	1060		
	69	831	99	3150		
	70	2690	100	3170		
	71	9330	101	5600		
45	72	95.1	102	>1000		

**Prueba de natación forzada en ratones**

- 50 [0328] Los compuestos de la invención muestran efectos antidepresivos significativos en la prueba de natación forzada en ratones, un modelo animal de depresión a dosis de 100 mg/kg o menos.
- 55 [0329] El método, que detecta la actividad antidepresiva, sigue el descrito por Porsolt et al (Arch. Int. Pharmacodyn., 229, 327-336, 1977).
- [0330] Los ratones obligados a nadar en una situación de la que no pueden escapar rápidamente se vuelven inmóviles. Los antidepresivos disminuyen la duración de la inmovilidad.
- 60 [0331] Los ratones RMNI machos (Janvier, Francia), con un peso de 20-30 g, se colocaron individualmente en un cilindro (altura = 24 cm; diámetro = 13 cm) que contenía 10 cm de agua (22°C) del que no podían escapar.
- 65 [0332] Los ratones se colocaron en el agua durante 6 minutos y se midió la duración de la inmovilidad durante los últimos 4 minutos. La latencia al primer episodio de inmovilidad también se registró a partir del comienzo de la prueba. Se estudiaron 10 ratones por grupo. La sustancia de prueba se administró durante 30 minutos antes de la prueba y se comparó con el grupo de control del vehículo. La prueba se realizó a ciegas. Los resultados se muestran en la tabla de abajo.

Ejemplo	Dosis efectiva mínima (mg/kg p.o.)
2	30
18	10

5 [0333] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento. A lo largo de la especificación, un experto en la materia elige grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

10 [0334] Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, y se han descrito realizaciones específicas de la invención con fines ilustrativos, y se han proporcionado ejemplos con fines ilustrativos, se entenderá que pueden realizarse diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y el alcance de la invención, ya que entran dentro del alcance de las reivindicaciones.

15 20

25

30

35

40

45

50

55

60

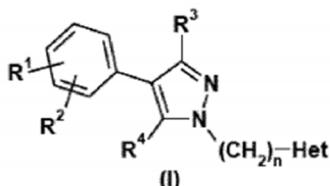
65

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

5

10

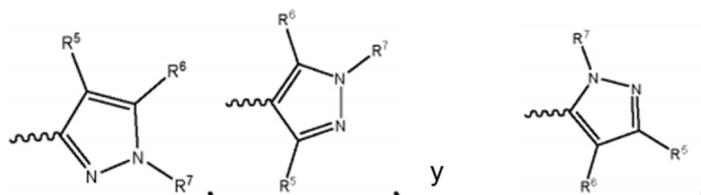


o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo; en donde:

15

n es 1 o 2,  
Het se selecciona de:

20



25

en donde

30

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; un halógeno seleccionado de F, Cl y Br; C<sub>1-6</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi, y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo; C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi; C<sub>1-6</sub> alcoxi, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo; -O-C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi; -S-C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno; -SO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno; y -SF<sub>5</sub>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> juntos forman un carbocírculo de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi; y un heterocírculo de 5 a 7 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos que pueden ser O, S o N, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi;

40

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; halógeno; C<sub>1-5</sub> (halo)alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un átomo de halógeno, siempre que al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> sea hidrógeno;

45

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno; halógeno; amino; C<sub>1-5</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de halógeno, hidroxi, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo; C<sub>1-5</sub> alcoxi, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi, y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo, y C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, elegido entre hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi; y R<sup>7</sup> es hidrógeno; C<sub>1-5</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de halógeno, hidroxi, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo; o C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi.

50

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1.

55

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no es hidrógeno.

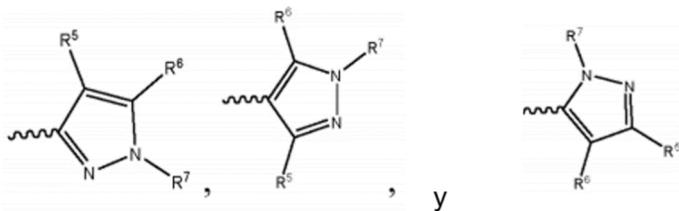
60

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona de F, Cl, Br, C<sub>1-4</sub> (halo)alquilo, C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi-C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo, C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo-C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo-C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi; y/o en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, F, Cl, Br y C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo, con la condición de que al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:  
Het se selecciona de

65

5



10 en donde:

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, F, Cl, amino, C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxi y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi, C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo, y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo-C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo; y

15 R<sup>7</sup> es hidrógeno, C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de halógeno, hidroxi, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo o C<sub>3-6</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi.

## 6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

20

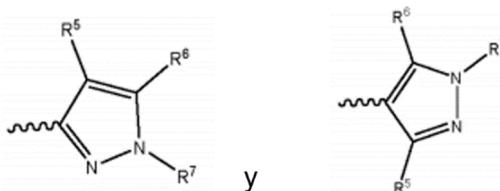
n es 1,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre F, Cl, C<sub>1-2</sub> (halo)alquilo, y C<sub>1-2</sub> (halo)alcoxi;

Het se selecciona de:

25

30



35 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, F y Cl, con la condición de que al menos uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> sea hidrógeno;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo, C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo, C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo, y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo-C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo; y

40 R<sup>7</sup> es hidrógeno, C<sub>1-3</sub> alquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de halógeno, hidroxi, C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi y C<sub>3-6</sub> (halo)cicloalquilo, C<sub>3-5</sub> cicloalquilo, opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente, seleccionado de hidroxi, halógeno, C<sub>1-3</sub> (halo)alquilo y C<sub>1-3</sub> (halo)alcoxi.

## 7. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

45

4-[2-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-metilpirazol,

5-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-il)metilo]pirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(2-metilpirazol-3-il)metilo]pirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)-pirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-4-ilmetilo)pirazol,

3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-etylpirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[2-(1H-pirazol-4-il)etilo]pirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[2-(1-etylpirazol-4-il)etilo]pirazol,

3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-(1-etylpropilo)-pirazol,

3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-ciclopentilo-pirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(3-metilo-1H-pirazol-5-il)metilo]pirazol,

3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-5-etilo-1H-pirazol,

3-[4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-5-propilo-1H-pirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(5-metilo-1H-pirazol-4-il)metilo]pirazol,

4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-il)metilo]pirazol,

4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)-pirazol,

4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-[(1metilpirazol-4-il)metilo]pirazol,

4-[3-cloro-5-(difluorometoxi)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)-pirazol,

1,3-dimetilo-5-[4-[3-(trifluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]pirazol,

1-metilo-3-[4-[3-(trifluorometoxi)fenilo]pirazol-1-il]metilo]pirazol,

3-[4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,

65

5-[4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)-pirazol,  
 4-[2-[4-[4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
 4-[3-cloro-5-(difluorometilo)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)-pirazol,  
 5-[4-[4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-[4-cloro-3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 3-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 5-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilpirazol,  
 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-il)metilo]pirazol,  
 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(2-metilpirazol-3-il)metilo]pirazol,  
 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol,  
 4-[2-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[2-(1H-pirazol-4-il)etilo]pirazol,  
 3-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-1-etilo-pirazol,  
 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(3-metilo-1H-pirazol-5-il)metilo]pirazol,  
 3-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-5-etilo-1H-pirazol,  
 3-[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-5-propilo-1H-pirazol,  
 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(5-metilo-1H-pirazol-4-il)metilo]pirazol,  
 4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-il)metilo]pirazol,  
 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol,  
 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-il)metilo]pirazol,  
 4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-il)metilo]pirazol,  
 4-[3-(difluorometilo)-5-fluoro-fenilo]-1-[2-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol,  
 1,3-dimetilo-5-[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]pirazol,  
 1-metilo-3-[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]pirazol,  
 1-metilo-3-[4-[4-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]pirazol,  
 1,3-dimetilo-5-[4-[4-(trifluorometilo)fenilo]pirazol-1-il]metilo]pirazol,  
 5-[4-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 5-[4-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 5-[4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 4-(4-fluoro-3-metilo-fenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)-pirazol,  
 5-[4-(4-cloro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-(4-cloro-3-metilo-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 3-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 5-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 5-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-(3,4-diclorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 5-[4-(3,4-diclorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 5-[4-(2,4-diclorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-(2,4-diclorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 3-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 5-[4-(4-fluoro-2-metoxi-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 4-(3-ciclopropilfenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)-pirazol,  
 4-(3-metilsulfonilfenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)-pirazol,  
 1-metilo-4-[4-(3-metilsulfonilfenilo)pirazol-1-il]metilo]-pirazol,  
 pentafluoro-[3-[1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol-4-il]fenilo]-sulfano,  
 4-[2-[4-(4-clorofenilo)-pirazol-1-il]etilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
 5-[4-(4-clorofenilo)-pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-(4-clorofenilo)-pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 4-(4-clorofenilo)-1-[(2-metilpirazol-3-il)metilo]pirazol,  
 4-(4-clorofenilo)-1-(1H-pirazol-3-ilmetilo)pirazol,  
 4-(4-clorofenilo)-1-[(1-metilpirazol-4-il)metilo]pirazol,  
 3-[4-(4-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 5-[4-(4-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 5-[4-(3-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-(3-bromofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 5-[4-(3,5-difluorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1,3-dimetilo-pirazol,  
 3-[4-(3,5-difluorofenilo)pirazol-1-il]metilo]-1-metilo-pirazol,  
 1-metilo-3-[4-fenilpirazol-1-il]metilo]pirazol,  
 1,3-dimetilo-5-[4-fenilpirazol-1-il]metilo]pirazol y  
 1-metilo-5-[4-fenilpirazol-1-il]metilo]pirazol; y  
 sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo.

65 8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

5           4-[[4-(3-difluorometoxi-4-cloro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
         4-[[4-(3-difluorometilo-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
         4-[[4-(3-(1,1-difluoroetilo-4-fluoro-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-3,5-dimetilo-1H-pirazol,  
         3-[[4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-4-etilo-1H-pirazol,  
         3-[[4-[3-(difluorometilo)-4-fluoro-fenilo]pirazol-1-il]metilo]-4-etilo-1H-pirazol,  
         3-[[4-(3-(1,1-difluoroetilo)-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1H-pirazol como maleato, y  
         3-[[4-(3-(difluorometoxi)-fenilo)pirazol-1-il]metilo]-1H-pirazol como maleato; y  
         sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo.

10         **9.** El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

15           4-(4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo)-1-((1-etilo-1H-imidazol-5-il)metilo)-1H-pirazol,  
         4-(4-clorofenilo)-1-((1-etilo-1H-imidazol-5-il)metilo)-1H-pirazol,  
         4-(3,4-diclorofenilo)-2'-metilo-2'H-1,3'-bipirazol,  
         4-(3-cloro-4-fluorofenilo)-2'-metilo-2'H-1,3'-bipirazol,  
         2-((4-(4-clorofenilo)-1H-pirazol-1-il)metilo)imidazo[1,2-a]piridina,  
         3-(3-(difluorometilo)-4-fluorofenilo)-1-((5-((4-(3-(difluorometilo)-4-fluorofenilo)-1H-pirazol-1-il)metilo)-1H-  
         20         pirazol-3-il)metilo)-1H-pirazol, y  
         2-(1-((1-metilo-1H-pirazol-3-il)metilo)-1H-pirazol-4-il) piridina; y  
         sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo.

10         **10.** El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

25           4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(1-metilpirazol-4-il)metilo]pirazol,  
         4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(2-metilpirazol-3-il)metilo]pirazol,  
         4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(1H-pirazol-3-il)metilo]pirazol,  
         4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(1H-pirazol-4-il)metilo]pirazol,  
         4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(5-metilo-1H-pirazol-4-il)metilo]pirazol,  
         4-(4-cloro-3-(difluorometoxi)fenilo]-1-[(5-etilo-1H-pirazol-4-il)metilo]pirazol,  
         4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-il)metilo]pirazol,  
         4-(4-cloro-3-(difluorometilo)fenilo]-1-(1H-pirazol-3-il)metilo]pirazol,  
         4-[3-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-il)metilo]pirazol; y  
         4-[3-(1,1-difluoroetilo)-4-fluoro-fenilo]-1-(1H-pirazol-3-il)metilo]pirazol; y  
         35         sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; comprendiendo además opcionalmente un segundo ingrediente activo.

12. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en un método de tratar una enfermedad, trastorno o condición asociada con la hiperactividad de receptor de NMDA, en donde el método comprende la administración a un paciente que la necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo;  
 En donde el trastorno, enfermedad o condición está mediada por los receptores de GluN2B y se selecciona del grupo que consiste de: trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, depresión resistente a tratamiento.

13. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en un método de tratar una enfermedad, trastorno o condición mediada por los receptores GluN2B, en donde el método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo; en donde el trastorno, enfermedad o condición mediada por los receptores de GluN2B se selecciona del grupo que consiste en depresión resistente al tratamiento y trastorno depresivo mayor.

14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en un método de tratar una enfermedad, trastorno o condición en un paciente que lo necesite, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo o N-óxido del mismo; en donde la enfermedad o trastorno es un trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor o depresión resistente al tratamiento.