



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 855**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

G01N 33/566 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00967132 .2**

86 Fecha de presentación : **29.09.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1218381**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.07.2002**

54

Título: **Pirazolo-[1,5-a]-1,5-pirimidinas y pirazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazinas amino sustituidas.**

30

Prioridad: **30.09.1999 US 156868 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73

Titular/es: **NEUROGEN CORPORATION**
35 N.E. Industrial Road
Branford, Connecticut 06405, US
PFIZER Inc.

72

Inventor/es: **Darrow, James W.;**
De Lombaert, Stephane;
Blum, Charles;
Tran, Jennifer;
Giangiordano, Mark;
Griffith, David Andrew y
Carpino, Philip Albert

74

Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 277 855 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

Pirazolo-[1,5-a]-1,5-pirimidinas y pirazolo-[1,5-a]-1,3,5-triazinas amino sustituidas.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a ciertas pirazolo[1,5-a]-1,5-pirimidinas y pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas amino-sustituidas, preferiblemente, a aquéllas que se unen selectiva y/o potencialmente a receptores del neuropéptido Y (NPY) mamífero. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. Se refiere además al uso de tales compuestos en el tratamiento de trastornos fisiológicos asociados con un exceso del neuropéptido Y, especialmente, de trastornos de la alimentación, algunos trastornos psiquiátricos y ciertos trastornos cardiovasculares.

Antecedentes de la invención

El neuropéptido Y (NPY) es un péptido de 36 aminoácidos que fue aislado por primera vez en 1982 y del que se descubrió posteriormente que estaba ampliamente conservado entre las especies. Perteneció a una gran familia de péptidos que incluye, entre otros, el péptido YY (PYY) y el péptido pancreático (PP). Se cree que el NPY es el péptido más abundante del cerebro de los mamíferos. También se encuentra en las neuronas simpáticas, y se han encontrado fibras que contienen NPY en tejidos periféricos tales como los de alrededor de las arterias del corazón, del tracto respiratorio, del tracto gastrointestinal y del tracto genitourinario. La inyección central de NPY provoca una multitud de respuestas fisiológicas tales como la estimulación de la alimentación, el aumento del almacenamiento de grasas, la elevación del azúcar y la insulina en sangre, comportamientos ansiolíticos, la reducción de la actividad locomotora, la liberación de hormonas, el aumento de la presión sanguínea, la reducción de la temperatura corporal y la catalepsia. En el sistema cardiovascular, se cree que el NPY participa en la regulación del tono coronario, mientras que en el tracto gastrointestinal, se ha informado que el PYY causa la inhibición de la secreción de ácidos gástricos, la secreción de exocrina pancreática y la motilidad gastrointestinal. Estos efectos parecen estar mediados selectivamente por diversos receptores del NPY que actualmente incluyen los subtipos Y₁, Y₂, Y₃, Y₄, Y₅ e Y₆, además del hipotético subtipo tipo Y₁. Se han identificado agonistas y antagonistas peptídicos selectivos para la mayoría de los subtipos, pero tan sólo se ha informado acerca de unos pocos antagonistas no peptídicos selectivos. Los subtipos de receptor Y₁ e Y₅ parecen participar en la regulación del apetito, pero su contribución relativa en la modulación de la ingesta de alimentos y el gasto energético sigue estando poco claro. El descubrimiento de antagonistas no peptídicos del receptor Y₁ y/o Y₅ proporciona nuevos agentes terapéuticos que tienden a tener menos defectos que los antagonistas peptídicos, en concreto, por ejemplo, una estabilidad metabólica pobre, una biodisponibilidad oral baja y una permeabilidad cerebral pobre para el tratamiento de la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. Recientemente, se ha informado acerca de unos cuantos de tales agentes, algunos de los cuales han demostrado una eficacia farmacológica en modelos animales preclínicos. La presente invención proporciona una nueva clase de potentes antagonistas no peptídicos de los receptores del NPY, en concreto, del receptor Y₁.

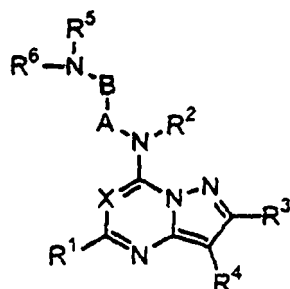
En la medida en la que se conocen, las pirazolo[1,5-a]-1,5-pirimidinas y las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas aminoalquil-sustituidas no han sido anteriormente comunicadas como antagonistas de los receptores del NPY útiles en el tratamiento de trastornos de la alimentación y cardiovasculares. Sin embargo, esta clase general de compuestos ha sido descrita para otros usos en virtud de diferentes mecanismos de acción, p.ej., como antagonistas del factor liberador de la corticotropina (FLC₁). Por ejemplo, la publicación de patente internacional WO 98/03510 describe ciertas pirazolotriazinas y pirazolopirimidinas por ser de uso como factores liberadores de la corticotropina.

El documento WO 99/40091 describe derivados de pirimidina y piridina bicíclica como antagonistas del neuropéptido Y. Se expone que los compuestos son útiles en el tratamiento de un número de trastornos tales como el cáncer, los trastornos inflamatorios, los trastornos relacionados con el estrés, y en la modulación del comportamiento alimentario.

50 **Resumen de la invención**

Los compuestos que interactúan con el receptor Y₁ e inhiben la actividad del neuropéptido Y en aquellos receptores son útiles en el tratamiento de trastornos fisiológicos asociados con un exceso de neuropéptido Y, incluyendo los trastornos de la alimentación tales como, por ejemplo, la obesidad y la bulimia, y ciertas enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, la hipertensión.

Esta invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un trastorno fisiológico asociado con un exceso de neuropéptido Y, comprendiendo el procedimiento la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad eficaz de una pirazolo[1,5-a]-1,5-pirimidina o una pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazina amino-sustituida de fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de la misma, mostrando el compuesto una K_i de 5 micromolar o menor en un ensayo de unión para receptores del NPY, y

X es N o CR¹⁴;

R¹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halo, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ y alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹;

R² es H, alquilo(C₁₋₆) que forma opcionalmente un aminocarbociclo(C₃₋₆) o un aminoheterociclo(C₂₋₅) con A o B, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por R⁷,

cicloalquilo(C₃₋₁₀) o

(cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆); o

R² y R⁶ forman conjuntamente con los 2 átomos de nitrógeno a los que están enlazados un aminoheterociclo (C₂₋₅) opcionalmente sustituido por R⁷;

A es (CH₂)_m, siendo m 1, 2 ó 3, y estando opcionalmente mono- o di-sustituido en cada átomo de carbono por alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₁₋₆), alquinilo(C₁₋₆), ciano, halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ o alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, o

A y B forman conjuntamente un carbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷, o

A y R² forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷;

B es (CH₂)_n, siendo n igual a 0, 1, 2 ó 3, y estando opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ o alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, o

B y R² forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷, o

B y R⁶ forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷;

R³ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halo, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ y alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹;

R⁴ se selecciona entre arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometil-sulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), con la condición de que al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol esté sustituida;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆) y alquinilo(C₂₋₆);

- R^7 es H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), cicloalqueno(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), haloalquilo(C_{1-3}) o heterocicloalquilo, alquilsulfonilo(C_{1-8}), arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcanilo(C_{1-8}), aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C_{1-6}) o heteroarilalquilo(C_{1-6}), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre halógeno, haloalquilo (C_{1-6}), OR^{13} , NR^8R^9 , alquil(C_{1-6})- OR^{13} , alquil(C_{1-6})- NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, $COOR^{13}$, CN, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^{13} , con la condición de que para SO_2R^7 , R^7 no puede ser H;
- R^8 y R^9 se seleccionan independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), alqueno(C_{2-6}), cicloalqueno(C_{3-10}), alquino(C_{2-6}), heterocicloalquilo, alcanilo(C_{1-8}), aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C_{1-6}) o heteroarilalquilo(C_{1-6}), o R^8 y R^9 , tomados conjuntamente, pueden formar un aminocarbociclo(C_{3-6}) o un aminoheterociclo(C_{2-5}), cada uno opcionalmente sustituido en cada ocurrencia por alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), cicloalqueno(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), haloalquilo(C_{1-3}) o heterocicloalquilo, alquilsulfonilo(C_{1-8}), arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcanilo(C_{1-8}), aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C_{1-6}) o heteroarilalquilo(C_{1-6});
- R^{11} se selecciona entre H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10})) alquilo(C_{1-6});
- R^{12} se selecciona entre H, arilo, heteroarilo, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), opcionalmente sustituido por OR^7 , NR^8R^9 , aminocarbociclo(C_{3-6}) o aminoheterociclo(C_{2-5});
- R^{13} se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-6}), alquino(C_{2-6}), haloalquilo(C_{1-6}), con la condición de que cuando R^7 sea SO_2R^{13} , R^{13} no pueda ser H; y
- R^{14} es H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), alqueno(C_{2-4}), alquino(C_{2-4}), halo o CN, con la condición de que cuando R_1 sea Me, R^3 sea Me, R^4 sea 2,4-Me₂-Ph, R^2 sea H, A sea CH(me), B sea (CH₂)₃, y R^5 y R^6 sean Et, X no sea N;
- “Cicloalquilo” o “cicloalquilo(C_{3-10})” pretende significar grupos alquilo que tienen 3-10 átomos de carbono que forman un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico;
- “Alqueno(C_{2-6})” pretende significar cadenas de hidrocarburo que tienen de 2 a 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada y que contienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena;
- “cicloalqueno” o “cicloalqueno(C_{3-10})” pretende significar grupos alquilo que tienen 3-10 átomos de carbono que forman un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico que tiene 3-10 átomos de carbono y que contienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable del anillo;
- “Alquino(C_{2-6})” pretende significar cadenas de hidrocarburo que tienen de 2 a 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada y que contienen uno o más enlaces triples carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena;
- “Arilalquilo(C_{1-6})” o “heteroarilalquilo(C_{1-6})” pretende significar un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono y está sustituido en uno de los átomos de carbono por un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- “Alcanilo(C_{2-8})” pretende significar un grupo alilo con 2 a 8 átomos de carbono en una disposición lineal, ramificada o de cicloalquilo(C_{3-10}), opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados en cada ocurrencia entre halógeno, trifluorometilo, OR^7 , NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, $COOR^7$ o CN;
- “Alquilsulfonilo(C_{1-6})” pretende significar un grupo alquilsulfonilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en una disposición lineal, ramificada o de (C_{3-7}).

Los compuestos preferidos de fórmula I muestran una afinidad 20 veces o más por el receptor NPY_1 que por el receptor FLC_1 . Los compuestos preferidos de fórmula I tampoco muestran una afinidad elevada por el receptor FLC_1 .

Esta invención también engloba, en otras realizaciones, los compuestos nuevos de fórmula I, y las sales y los solvatos de los mismos, así como las formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye un nuevo grupo de 4-amino-pirazolopirimidinas y 7-amino-pirazolo-triazinas aminoalquil-sustituidas, las de fórmula I. Las 4-amino-pirazolopirimidinas y las 7-amino-pirazolo-triazinas aminoalquil-sustituidas preferidas se unen con una afinidad elevada al receptor NPY_1 , y más preferiblemente, actúan como antagonistas de la unión del NPY al receptor NPY_1 . Los compuestos preferidos de la invención se unen con una selectividad

elevada al receptor NPY₁, particularmente, tales compuestos no se unen con una afinidad elevada a los receptores FLC₁. Sin desear quedar vinculados a ninguna teoría en particular, se cree que la interacción de los compuestos de fórmula I con el receptor NPY₁ resulta en la utilidad farmacéutica de estos compuestos.

- 5 Los compuestos I pueden ser usados en procedimientos para tratar pacientes en necesidad de tal tratamiento con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para alterar los síntomas de un trastorno de la alimentación o de una enfermedad cardiovascular.

10 Los compuestos I pueden ser usados en procedimientos de inhibición de la unión de ligandos de receptores del NPY, tales como NPY o PYY, a los receptores NPY₁, implicando tales procedimientos poner en contacto un compuesto de la invención con células que expresen receptores NPY₁, estando el compuesto presente a una concentración suficiente para inhibir la unión de los ligandos de receptores del NPY a los receptores NPY₁ *in vitro*. Este procedimiento incluye inhibir la unión de ligandos de receptores del NPY a receptores NPY₁ *in vivo*, p.ej., en un paciente al que se ha administrado una cantidad de un compuesto de fórmula I que sería suficiente para inhibir la unión de los
15 ligandos de receptores del NPY a los receptores NPY₁ *in vitro*. La cantidad de un compuesto que sería suficiente para inhibir la unión de un ligando de receptor del NPY al receptor NPY₁ puede ser fácilmente determinada mediante un ensayo de unión para receptores NPY₁, tal como el ensayo descrito en el ejemplo 94A. Los receptores NPY₁ usados para determinar la unión *in vitro* pueden ser obtenidos de una variedad de fuentes, por ejemplo, de preparaciones de cerebro de rata o de células que expresan receptores NPY₁ humanos clonados.

20 Pueden ser usados en procedimientos para alterar la actividad de transducción de señales de los receptores NPY₁, comprendiendo dicho procedimiento exponer las células que expresan tales receptores a una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. Este procedimiento incluye alterar la actividad de transducción de señales de los receptores NPY₁ *in vivo*, p.ej., en un paciente al que se haya administrado una cantidad de un compuesto de fórmula I que sería
25 suficiente para alterar la actividad de transducción de señales de los receptores NPY₁ *in vitro*. La cantidad de compuesto que sería suficiente para alterar la actividad de transducción de señales de los receptores NPY₁ puede ser determinada mediante un ensayo de transducción de señales para receptores NPY₁, tal como el ensayo descrito en el ejemplo 93B.

30 Los ligandos de receptores NPY₁ proporcionados por esta invención y los derivados marcados de los mismos también son útiles como patrones y reactivos en la determinación de la capacidad de un potencial compuesto farmacéutico para unirse al receptor NPY₁.

35 Los derivados radiomarcados de los ligandos de receptores NPY₁ proporcionados por esta invención también son útiles para el mapeado de la localización de los receptores NPY₁ (p.ej., en secciones tisulares mediante autorradiografía) y como radiotrazadores para la formación de imágenes mediante tomografía de emisión de positrones (PET, *Positron Emission Tomography*), tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT, *Single Photon Emission Computerized Tomography*) y similares para caracterizar tales receptores en sujetos vivos.

40 Además de los compuestos de fórmula I, la invención también proporciona como compuestos preferidos, compuestos de fórmula I en los que

X es N o CH; y

45 R¹ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀) o (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆). Tales compuestos serán denominados compuestos de fórmula Ia.

Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos compuestos en los que

50 X es N o CH; R¹ es alquilo(C₁₋₆); R² es H o alquilo(C₁₋₆); y

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆). Tales compuestos serán denominados compuestos de fórmula Ib.

55 En otra realización, la invención proporciona compuestos de fórmula I, en los que

X es N o CH; R¹ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀) o (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆);

60 R² es H o alquilo(C₁₋₆); R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆); y R⁵ es H. Tales compuestos serán denominados compuestos de fórmula Ic.

Además, se proporcionan compuestos en los que:

65 X es N o CH; R¹ es alquilo(C₁₋₆); R² es H o alquilo(C₁₋₆); R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆); R⁴ es fenilo, alquilo(C₁₋₆) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una

de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida; y R^7 , R^8 y R^9 son según lo definido para la fórmula I. Tales compuestos serán denominados compuestos de fórmula Id.

En otra realización más, la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que X es N o CH; R^1 es alquilo (C_{1-6}); R^2 es H o alquilo(C_{1-6}); R^3 es alquilo(C_{1-6}), trifluorometilo o (alquil(C_{1-6})-O)alquilo(C_{1-6}); R^4 es fenilo, alquilo(C_{1-6}) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C_{3-10}), cicloalquenilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{1-6}), halógeno, haloalquilo(C_{1-6}), trifluorometilsulfonilo, OR^7 , alquil(C_{1-6})- OR^7 , NR^8R^9 , alquil(C_{1-6})- NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, alquil(C_{1-6})- $CONR^8R^9$, $COOR^7$, alquil(C_{1-6})- $COOR^7$, CN, alquil(C_{1-6})-CN, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^7 , arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida; R^5 es H; y R^6 es H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo (C_{3-10}) o (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}). Tales compuestos serán denominados compuestos de fórmula Ie.

Adicionalmente, la invención proporciona compuestos de fórmula I en los que X es N o CH; R^1 es alquilo(C_{1-6}); R^2 es H o alquilo(C_{1-6}); R^3 es alquilo(C_{1-6}), trifluorometilo o (alquil(C_{1-6})-O)alquilo(C_{1-6}); R^4 es fenilo, alquilo(C_{1-6}) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C_{3-10}), cicloalquenilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{1-6}), halógeno, haloalquilo(C_{1-6}), trifluorometilsulfonilo, OR^7 , alquil(C_{1-6})- OR^7 , NR^8R^9 , alquil(C_{1-6})- NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, alquil(C_{1-6})- $CONR^8R^9$, $COOR^7$, alquil(C_{1-6})- $COOR^7$, CN, alquil(C_{1-6})-CN, $SO_2NR^8R^9$, SO_2R^7 , arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida; y R^6 es H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}). Tales compuestos serán denominados compuestos de fórmula If.

Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula I en los que R^5 es H y R^6 es cicloalquilo o (cicloalquil) alquilo. (Compuestos de fórmula Ig).

Para cada compuesto de fórmula Ia-Ig, se prefieren los que muestran una K_i de 5 micromolar o menor en un ensayo de unión para receptores del NPY. También se prefieren los compuestos de fórmula I y los de fórmula Ia-Ig que no muestran una K_i o una CI_{50} de 5 micromolar o menor, o más preferiblemente, que no muestran una K_i o una CI_{50} de 1 micromolar o menor para el receptor FLC_1 en un ensayo de unión para receptores FLC_1 . En el ejemplo 94, se ofrece un ensayo de unión para receptores del FLC_1 .

En determinadas situaciones, los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de manera que los compuestos puedan existir en diferentes formas estereoisoméricas. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. En estas situaciones, se pueden obtener los enantiómeros simples, es decir, las formas ópticamente activas, mediante la síntesis asimétrica o mediante la resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede realizarse, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales tales como la cristalización en presencia de un agente de resolución o la cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de CLAR quiral.

Los compuestos representativos de la presente invención, que están englobados por la fórmula I, incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de los ejemplos 1-87 y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables. Además, si el compuesto de la invención se obtiene como una sal de adición ácida, la base libre puede ser obtenida basificando una solución de la sal ácida. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, concretamente, una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, conforme a procedimientos convencionales para preparar las sales de adición ácida a partir de compuestos base.

Las sales farmacéuticas no tóxicas incluyen sales de ácidos tales como ácido clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, sulfúrico, sulfínico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcanico tal como acético, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$, siendo n igual a 0-4, y similares. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

La presente invención también engloba los profármacos acilados de los compuestos de fórmula I. Se considera "profármaco" a cualquier vehículo unido mediante enlace covalente que libera el fármaco precursor activo de fórmula I *in vivo* cuando tal profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Los profármacos de los compuestos de la invención son preparados modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal modo que las modificaciones sean escindidas, bien en una manipulación rutinaria o *in vivo*, en los compuestos precursores. Los profármacos incluyen compuestos en los que los grupos hidroxilo, amino o sulfhidrilo están enlazados a cualquier grupo que, cuando sea administrado a un sujeto mamífero, se escinda para formar un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amina en los compuestos de fórmula I; y similares. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden ser empleadas para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas y profármacos acilados de los compuestos englobados por la fórmula I.

Cuando un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, la invención no se limita a uno cualquiera de los tautómeros específicos. La invención incluye todas las formas tautoméricas de un compuesto.

ES 2 277 855 T3

“Heteroátomo” en la presente invención pretende significar oxígeno o azufre, o un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido por alquilo(C_{1-6}) inferior, arilalquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{1-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), alcanilo(C_{2-8}), sulfonilo(C_{1-6}).

“Alquilo”, “alquilo inferior” o “alquilo(C_{1-6})”, en la presente invención, pretende significar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo.

“Cicloalquilo” o “cicloalquilo(C_{3-10})”, en la presente invención, pretende significar grupos alquilo que tienen 3-10 átomos de carbono que forman un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y similares.

“(Cicloalquil)alquilo”, “(Cicloalquil)alquilo inferior” o “(cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6})”, en la presente invención, pretende significar alquilo lineal o ramificado formado por 1 a 6 átomos unidos a un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico que tiene de 3-10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo y similares.

El término “alqueno(C_{2-6})”, en la presente invención, significa cadenas de hidrocarburo que tienen 2 a 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada y que contienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena, tal como, por ejemplo, etenilo, alilo, isopropenilo y similares.

El término “cicloalqueno” o “cicloalqueno(C_{3-10})”, en la presente invención, pretende significar grupos alquilo que tienen 3-10 átomos de carbono que forman un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico que tiene 3-10 átomos de carbono y que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable del anillo, tal como, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

El término “alquino(C_{2-6})”, en la presente invención, significa cadenas de hidrocarburo que tienen de 2 a 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada y que contienen uno o más enlaces triples carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena, tal como, por ejemplo, etinilo, propargilo y similares.

El término “arilo” en la presente invención significa un grupo aromático monocíclico o bicíclico que tiene preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, fenilo o naftilo.

El término “heteroarilo”, en la presente invención, significa un grupo arilo en el que uno o más de los átomos de carbono del anillo o de los anillos ha sido reemplazado por un heteroátomo. Tales grupos tienen preferiblemente de 4 a 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos, tales como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, triazinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirrolilo, pirazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, benzotiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, pirazinilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, tetrazolilo.

El término “heterociclilo”, “heterociclo” o “heterocicloalquilo”, en la presente invención, significa un grupo heteroarilo saturado o parcialmente saturado.

“Arilalquilo(C_{1-6})” o “heteroarilalquilo(C_{1-6})”, en la presente invención, pretende significar un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene 1-6 átomos de carbono y está sustituido en uno de los átomos de carbono por un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como, por ejemplo, bencilo, fenetilo, metilpiridilo, etilpiridilo y similares.

“Arilcicloalquilo(C_{5-8})”, en la presente invención, pretende significar grupos cicloalquilo que tienen 5-8 átomos de carbono y están fusionados a un grupo arilo, tal como, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, 2,3-dihidrobenzotienilo o 2,3-dihidrobenzofuranilo.

“Heteroarilcicloalquilo(C_{5-8})”, en la presente invención, pretende significar grupos cicloalquilo que tienen 5-8 átomos de carbono fusionados a un grupo heteroarilo, tal como, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o indolinilo.

“Alcoxilo”, “alcoxilo(C_{1-6})” o “alquiloxilo(C_{1-6})”, en la presente invención, pretende significar grupos alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, pentoxilo, 2-pentilo, isopentoxilo, neopentoxilo, hexoxilo, 2-hexoxilo, 3-hexoxilo y 3-metilpentoxilo.

“Cicloalcoxilo”, “cicloalcoxilo(C_{3-10})” o “cicloalquiloxilo(C_{3-10})”, en la presente invención, pretende significar un grupo formado por un átomo de oxígeno enlazado a un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico que tiene 3-10 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentoxilo, ciclohexoxilo o cicloheptoxilo.

“(Cicloalquil)alquiloxilo”, “(cicloalquil(C_{3-10}))alcoxilo(C_{1-6})” o “(cicloalquil(C_{3-10}))alquiloxilo(C_{1-6})”, en la presente invención, pretende significar un grupo formado por un átomo de oxígeno enlazado a una cadena de 1-6 carbonos unida a un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico que tiene 3-10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilmetiloxilo, ciclobutilmetiloxilo, ciclopentilmetiloxilo, ciclohexilmetiloxilo, cicloheptilmetiloxilo y similares.

“Aminocarbociclo(C₃₋₆)” pretende significar un grupo amino cíclico formado por un nitrógeno contenido en un anillo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, perhidroazepino.

5 “Aminoheterociclo(C₂₋₅)” pretende significar un grupo amino cíclico formado por un nitrógeno contenido en un anillo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono y otro heteroátomo, tal como, por ejemplo, morfolino, tiomorfolino, piperazino.

10 Los términos “halo” o “halógeno”, en la presente invención, pretenden significar flúor, cloro, bromo y yodo. “Haloalquilo” pretende incluir alquilo tanto ramificado como de cadena lineal que tiene el número especificado de átomos de carbono sustituido por 1 o más halógenos.

15 El término “alcanoilo(C₂₋₈)” significa un grupo acilo con de 2 a 8 átomos de carbono en una disposición lineal, ramificada o de cicloalquilo(C₃₋₁₀), opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre halógeno, trifluorometilo, OR⁷, NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, COOR⁷ o CN.

El término “alquilsulfonilo(C₁₋₆)” significa un grupo alquilsulfonilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en una disposición lineal, ramificada o de cicloalquilo(C₃₋₇).

20 El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos del átomo designado está reemplazado por el grupo especificado, con la condición de que la valencia del átomo designado no sea superada y que de la sustitución resulte un compuesto químicamente estable.

En la presente memoria, se define compuesto estable como uno que pueda ser aislado, caracterizado y analizado en cuanto a su actividad biológica.

25 El término “oxo” (es decir, =O) indica que hay dos átomos de hidrógeno geminales reemplazados por un grupo oxígeno de enlace doble.

El término “hidroximino” (es decir, =N-OH) indica que hay dos átomos de hidrógeno geminales reemplazados por un átomo de nitrógeno de enlace doble sustituido por un grupo hidroxilo.

30 El término “alcoximino(C₁₋₆)” (es decir, =N-O-alquilo) indica que hay dos átomos de hidrógeno geminales reemplazados por un átomo de nitrógeno de enlace doble sustituido por un grupo alcoxilo(C₁₋₂), tal como, por ejemplo, metoximino (=N-OMe).

35 En la presente invención, el término “potente”, en el contexto de los antagonistas de los receptores NPY₁, cualifica una afinidad de unión con una K_i de menos de 10 micromolar, preferiblemente, de menos de 1 micromolar, y más preferiblemente, de menos de 100 nanomolar en el ensayo de unión para NPY₁ humano.

40 En la presente invención, el término “selectivo”, en el contexto de los antagonistas del receptor NPY₁, cualifica una afinidad de unión con una K_i en el ensayo de unión para NPY₁ humano que es 10 veces o 20 veces, preferiblemente, 100 veces, o más preferiblemente, 1.000 veces menor que la K_i del mismo compuesto medida en el ensayo de unión para otros receptores, en concreto, en ensayos de unión para receptores NPY₅ y FLC₁. Los ensayos de unión para los receptores NPY₅ y FLC₁ han sido descritos, por ejemplo, en *J. Clin. Invest.*, **102**, 2136 (1998) y en *Endocrinology* **116**, 1653 (1985), respectivamente. En el ejemplo 94, también se ofrece un ensayo de unión para el receptor FLC₁.

45 Como los compuestos de fórmula I son antagonistas selectivos del receptor Y1, son valorados en el tratamiento de una amplia variedad de condiciones clínicas que se caracterizan por la presencia de un exceso de neuropéptido Y. De este modo, la invención, proporciona procedimientos para el tratamiento o la prevención de un trastorno fisiológico asociado con un exceso de neuropéptido Y, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un profármaco del mismo. El término “trastorno fisiológico asociado con un exceso de neuropéptido Y” engloba aquellos trastornos asociados con una estimulación inapropiada de los receptores del neuropéptido Y, independientemente de la cantidad real de neuropéptido Y localmente presente. Estos trastornos fisiológicos pueden incluir: trastornos o enfermedades relativas al corazón, a los vasos sanguíneos o al sistema renal, tales como vasoespasmos, insuficiencia cardíaca, shock, presión sanguínea aumentada por una hipertrofia cardíaca, angina, infarto de miocardio, muerte cardíaca súbita, arritmia, enfermedad vascular periférica y condiciones renales anormales tales como un flujo impedido de fluido, un transporte de masa anormal o una insuficiencia renal; condiciones relacionadas con un aumento de la actividad del nervio simpático, por ejemplo, durante o tras una cirugía de la arteria coronaria, y operaciones y cirugía en el tracto gastrointestinal; enfermedades cerebrales y enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como infarto cerebral, neurodegeneración, epilepsia, derrame cerebral y condiciones relacionadas con el derrame cerebral, vasoespasmo y hemorragia cerebral, depresión, ansiedad, esquizofrenia y demencia; condiciones relacionadas con el dolor o la nocicepción; enfermedades relacionadas con una motilidad y secreción gastrointestinal anormal, tales como formas diferentes de íleo, incontinencia urinaria y enfermedad de Crohn; trastornos de ingesta anormal de bebida y alimentos, tales como obesidad, anorexia, bulimia y trastornos metabólicos; enfermedades relacionadas con una disfunción sexual y trastornos reproductivos; condiciones o trastornos asociados con la inflamación; enfermedades respiratorias, tales como el asma y condiciones relacionadas con el asma y la broncoconstricción; y

enfermedades relacionadas con una liberación hormonal anormal, tales como de la hormona leutinizante, la hormona del crecimiento, la insulina y la prolactina.

Preparaciones farmacéuticas

5

Los compuestos de fórmula general I pueden ser administrados oral, tópica, parenteralmente, por inhalación o pulverizado o rectalmente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. El término parenteral, como se usa en la presente memoria, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intrasternal o técnicas de infusión. Además, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general I y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes uno o más compuestos de fórmula general I en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, y si se desea, otros ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula general I pueden estar en una forma adecuada para su uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, píldoras, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso oral pueden ser preparadas según cualquier procedimiento conocido en la técnica de la elaboración de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente atractivas y agradables. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptable no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden ser revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más largo de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como el monoestearato de glicerol o diestearato de glicerol.

Las formulaciones para un uso oral también pueden estar presentes como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinil-pirrolidona, goma tragacanto y goma acacia arábiga; los agentes dispersivos o humectantes pueden ser una fosfatida natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o *p*-hidroxibenzoato de *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleaginosas pueden ser formuladas suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y los agentes aromatizantes pueden ser añadidos para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones pueden ser conservadas mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y los gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersivo o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersivos o humectantes y los agentes de suspensión adecuados son ejemplificados por aquéllos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleaginosas puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de éstas. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, goma de acacia o goma tragacanto, fosfatidas naturales, por ejemplo, semilla de soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y los elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada según la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados que han sido mencionados anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable en un diluyente o un disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles son empleados convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. A estos efectos, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran un uso en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula general I también pueden ser administrados en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden ser preparadas mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero que sea líquido a la temperatura rectal y se funda así en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son la mantequilla de cacao y los polietilenglicoles.

Los compuestos de fórmula general I pueden ser administrados parenteralmente en un medio estéril. El fármaco, en función del vehículo y de la concentración usados, puede estar bien suspendido o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, se pueden disolver en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento.

Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento de las condiciones anteriormente indicadas (aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 3 g por paciente y día), aunque, en algunas circunstancias, pueden ser apropiadas cantidades mayores, por ejemplo, de hasta 140 mg/kg/día. La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación única variará en función del huésped tratado y del modo concreto de administración. Las formas de dosificación unitaria contendrán por lo general entre de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

La frecuencia de dosificación también puede variar en función del compuesto usado y de la enfermedad concreta tratada. Sin embargo, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos de la alimentación, se prefiere un régimen posológico de 4 o menos veces al día. Para el tratamiento del estrés y la depresión, se prefiere particularmente un régimen posológico de 1 ó 2 veces al día.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente concreto dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad concreta sometida a terapia.

Los compuestos preferidos de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y vidas medias *in vitro* e *in vivo* deseables. Es necesaria la penetración de la barrera hematoencefálica para los compuestos usados para tratar trastornos del SNC, mientras que a menudo se prefieren niveles bajos en el cerebro de los compuestos usados para tratar trastornos periféricos.

Se pueden usar ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte por las monocapas de células intestinales humanas, incluyendo las monocapas de células Caco-2. Se puede usar la toxicidad a hepatocitos cultivados para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en seres humanos puede ser predicha a partir de niveles cerebrales del compuesto en animales de laboratorio que hayan recibido el compuesto intravenosamente.

La unión a las proteínas séricas puede ser predicha a partir de ensayos de unión para la albúmina. Tales ensayos están descritos en una revisión realizada por Oravcová, *et al.*, (*Journal of Chromatography B* **1996**, 677, 1-27).

La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las vidas medias *in vitro* de los compuestos pueden ser predichas a partir de ensayos de la vida media microsomal según lo descrito por Kuhnz y Gieschen (*Drug Metabolism and Disposition* **1998**, 26, 1120-1127).

Según lo tratado anteriormente, los compuestos preferidos de la invención muestran una buena actividad en ensayos estándar de unión para receptores del NPY *in vitro*, específicamente, el ensayo según lo especificado en el ejemplo 93A que figura más adelante. Las referencias en la presente memoria a "los ensayos estándar de unión para receptores del NPY *in vitro*" pretenden referirse a ese protocolo según lo definido en el ejemplo 93A que figura más adelante. Los compuestos generalmente preferidos de la invención muestran una K_i de aproximadamente 1 micromolar o menor, todavía más preferiblemente, una K_i de aproximadamente 100 nanomolar o menor, incluso más preferiblemente, una K_i de aproximadamente 10 nanomolar o menor, o incluso de 1 nanomolar o menor en tal ensayo estándar de unión para receptores el NPY *in vitro* definido según lo ejemplificado por el ejemplo 93A que figura más adelante.

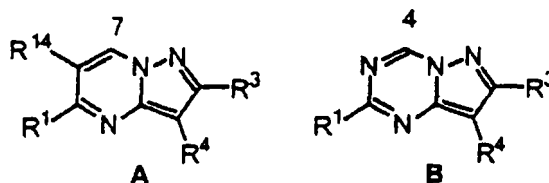
En un caso apropiado, los compuestos de la invención pueden ser empleados en combinación con otros agentes activos. La invención también proporciona por tanto composiciones de combinación farmacéutica que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende: (a) un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto según lo descrito anteriormente, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y (b) un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agonista β_3 , un tiromimético, un agente modificador del comportamiento alimentario o un antagonista del NPY; y un vehículo o diluyente farmacéutico. Por lo tanto, con este fin, la invención también proporciona un equipo que comprende: (a) un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto según lo descrito anteriormente, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; (b) un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agonista β_3 , un tiromimético, un agente modificador del comportamiento alimentario o un antagonista del NPY; y un vehículo o diluyente farmacéutico; y (c) medios para contener dichas primera y segunda formas de dosificación unitaria en los que las cantidades del primer y segundo compuesto resulten en un efecto terapéutico.

Esquemas sintéticos

Preparación de derivados de pirazolo[1,5-a]-1,5-pirimidinas y pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas amino-sustituidas

En el siguiente esquema, se ofrece una ilustración de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención. En particular, el desplazamiento de un grupo saliente Z, como en la fórmula 10 (esquema 1) mediante la amina sustituida apropiada proporciona un procedimiento para convertir los núcleos heterocíclicos de la presente invención, es decir, las pirazolo[1,5-a]-1,5-pirimidinas y las pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazinas aril- o heteroaril-sustituidas, en compuestos que interactúan potencialmente con el receptor NPY₁. Tales transformaciones pueden requerir varias etapas químicas consecutivas. Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales iniciales pueden ser variados y se pueden emplear etapas adicionales para producir los compuestos englobados por la presente invención. A no ser que se especifique algo distinto, las variables R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X son según lo definido para la fórmula I.

Un enfoque general consiste en convertir un núcleo heterocíclico A y o un núcleo heterocíclico B



en un compuesto que muestre una K_i de 5 micromolar o menor en un ensayo de unión para los receptores del NPY.

en el que

R¹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halo, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ y alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹;

R³ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halo, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ y alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹;

R⁴ se selecciona entre arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), con la condición de que al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol esté sustituida;

R¹⁴ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₄), alquinilo(C₂₋₄), halo o CN;

mediante la sustitución de la posición 7 del núcleo heterocíclico A o la posición 4 del núcleo heterocíclico B por un grupo diamina -N[R²]-A-B-N[R⁶]-R⁵

en el que

R² es H, alquilo(C₁₋₆) que forma opcionalmente un aminocarbociclo(C₃₋₆) o un aminoheterociclo(C₂₋₅) con A o B, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por R⁷,

cicloalquilo(C₃₋₁₀) o

(cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆); o

R² y R⁶ forman conjuntamente con los 2 átomos de nitrógeno a los que están enlazados un aminoheterociclo(C₂₋₅) opcionalmente sustituido por R⁷;

A es (CH₂)_m, siendo m igual a 1, 2 ó 3, y estando opcionalmente mono- o di-sustituido en cada átomo de carbono por alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₁₋₆), alquinilo(C₁₋₆), ciano, halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ o alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, o

A y B forman conjuntamente un carbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷, o

A y R² forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷;

B es (CH₂)_n, siendo n igual a 0, 1, 2 ó 3, y estando opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ o alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, o

B y R² forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷, o

B y R⁶ forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆) y alquinilo(C₂₋₆);

R⁷ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), haloalquilo(C₁₋₃) o heterocicloalquilo, alquilsulfonilo(C₁₋₈), arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcanilo(C₁₋₈), aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), OR¹³, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-OR¹³, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, COOR¹³, CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R¹³, con la condición de que para SO₂R⁷, R⁷ no puede ser H;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), alquenilo(C₂₋₆), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), alquinilo(C₂₋₆), heterocicloalquilo, alcanilo(C₁₋₈), aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆), o R⁸ y R⁹, tomados conjuntamente, pueden formar un aminocarbociclo(C₃₋₆) o un aminoheterociclo(C₂₋₅), cada uno opcionalmente sustituido en cada ocurrencia por alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), haloalquilo(C₁₋₃) o heterocicloalquilo, alquilsulfonilo(C₁₋₈), arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcanilo(C₁₋₈), aroilo, heteroarilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆);

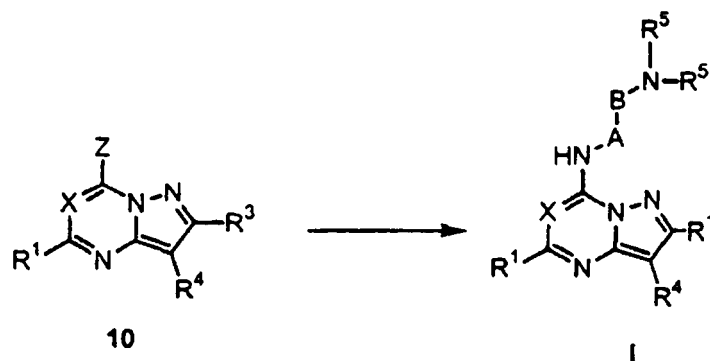
R¹¹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆);

R¹² se selecciona entre H, arilo, heteroarilo, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), opcionalmente sustituido por OR⁷, NR⁸R⁹, aminocarbociclo(C₃₋₆) o aminoheterociclo(C₂₋₅); y

R¹³ se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), haloalquilo(C₁₋₆), con la condición de que cuando R⁷ sea SO₂R¹³, R¹³ no puede ser H.

Más específicamente, se pueden usar los siguiente esquemas.

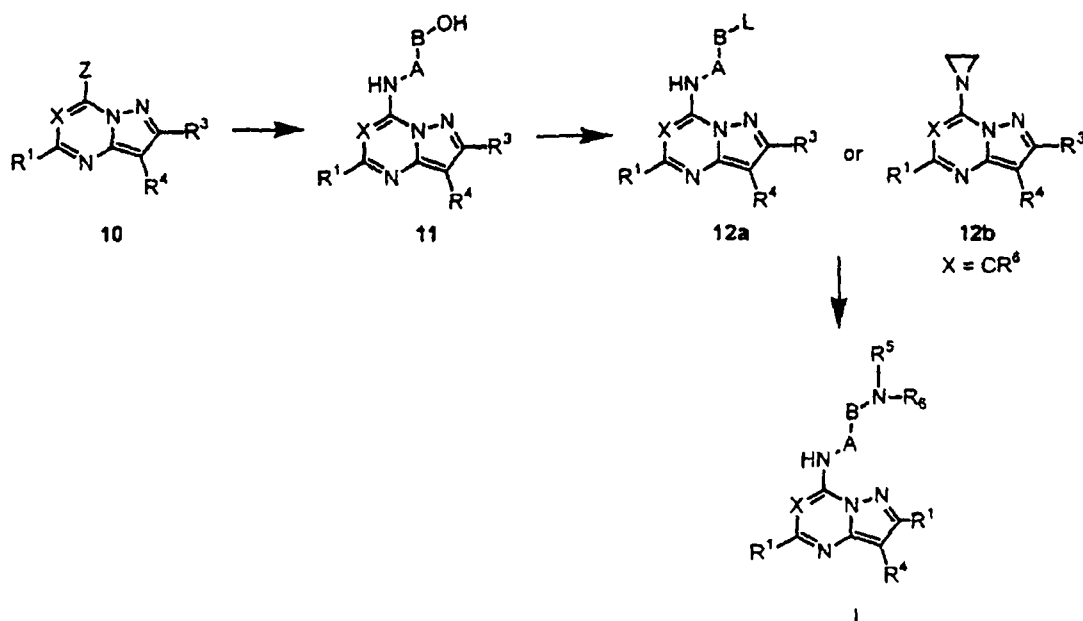
Esquema 1



Según lo ilustrado en el esquema 1, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados a partir de compuestos intermedios de fórmula 10, en la que Z es halógeno (preferiblemente, cloro o bromo), alcano-sulfoniloxilo, aril-sulfoniloxilo o haloalcano-sulfoniloxilo y X, R¹, R³ y R⁴ son definidos anteriormente, usando los procedimientos señalados a continuación.

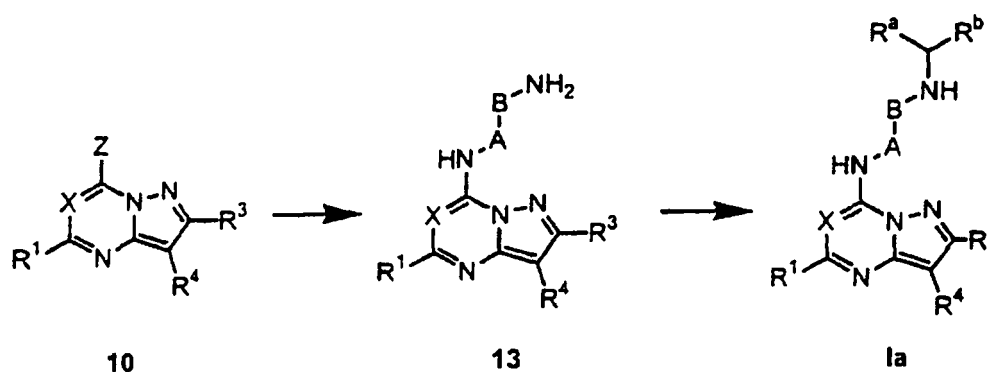
Los compuestos de fórmula 10 reaccionan con una amina de fórmula H₂N-A-B-N[R⁶]-R⁵, en la que A, B, R⁵ y R⁶ están definidos según lo anterior, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -78°C a 250°C para generar compuestos de fórmula I. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, hidruros de metales alcalinos (preferiblemente, hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butóxido de sodio), hidruros de metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos (preferiblemente, diisopropilamida de litio), carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, bis-(trialquilsilil)amidas de metales alcalinos (preferiblemente, (trimetilsilil)amida de litio o sodio), trialquilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), arilaminas (preferiblemente, 4-dimetil-anilina) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol, o *tert*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno) o haloalcanos (1-10 carbonos o 1-10 halógenos) (preferiblemente, diclorometano). Las temperaturas de reacción preferidas varían de 0°C a 140°C.

Esquema 2



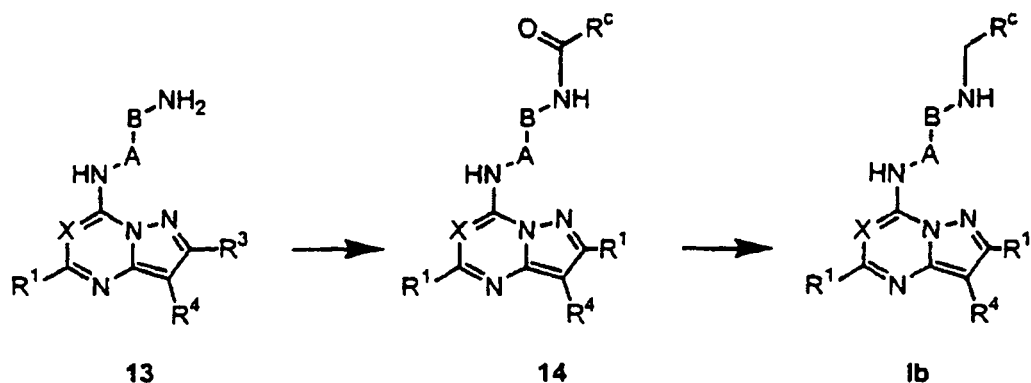
Alternativamente, según lo mostrado en el esquema 2, se pueden obtener los compuestos de fórmula I haciendo primero reaccionar un compuesto de fórmula 10 con un alcohol amínico de fórmula $H_2N-A-B-OH$, en la que A y B están definidos según lo anterior, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de $-78^\circ C$ a $250^\circ C$ para proporcionar los productos intermedios de fórmula 11. La reacción de un compuesto de fórmula 11 con un agente de halogenación o un agente de sulfonylación en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de $-78^\circ C$ a $250^\circ C$ proporciona los productos de fórmula 12a (en la que Z es halógeno, alcano-sulfonyloxilo, aril-sulfonyloxilo o haloalcano-sulfonyloxilo) o 12b, cuando A y B son ambos CH_2 y X es CR^{14} . Los agentes de halogenación incluyen, pero no se limitan a, $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3 , PCl_5 , $POBr_3$, PBr_3 , PBr_5 , CCl_4/PPh_3 . Los agentes de sulfonylación incluyen, pero no se limitan a, haluros o anhídridos de alcanosulfonylo (preferiblemente, cloruro de metanosulfonylo o anhídrido metanosulfónico), haluros o anhídridos de arilsulfonylo (tales como cloruro o anhídrido de *p*-toluensulfonylo) o haluros o anhídridos de haloalquilsulfonylo (preferiblemente, anhídrido trifluorometansulfónico). Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, trialkilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), amidinas bicíclicas (preferiblemente, DBU), anilinas (preferiblemente, *N*-dimetilanilina) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfoxidos (preferiblemente, dimetilsulfoxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno) o haloalcanos (1-10 carbonos o 1-10 halógenos) (preferiblemente, diclorometano). Las temperaturas de reacción preferidas varían de $-20^\circ C$ a $100^\circ C$. Los compuestos de fórmula 12a o 12b pueden hacerse entonces reaccionar con una amina de fórmula $HN[R^6]-R^5$, en la que R^5 y R^6 están definidos según lo anterior, para proporcionar un compuesto de fórmula I. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, hidruros de metales alcalinos (preferiblemente, hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butoxido de sodio), hidruros de metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos (preferiblemente, diisopropilamida de litio), carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, bis-(trialquilsilil)amidas de metales alcalinos (preferiblemente, (trimetilsilil)amida de litio o sodio), trialquilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), arilaminas (preferiblemente, 4-dimetil-anilina) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol, o *tert*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfoxidos (preferiblemente, dimetilsulfoxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno) o haloalcanos (1-10 carbonos o 1-10 halógenos) (preferiblemente, diclorometano). Las temperaturas de reacción preferidas varían de $0^\circ C$ a $140^\circ C$.

Esquema 3



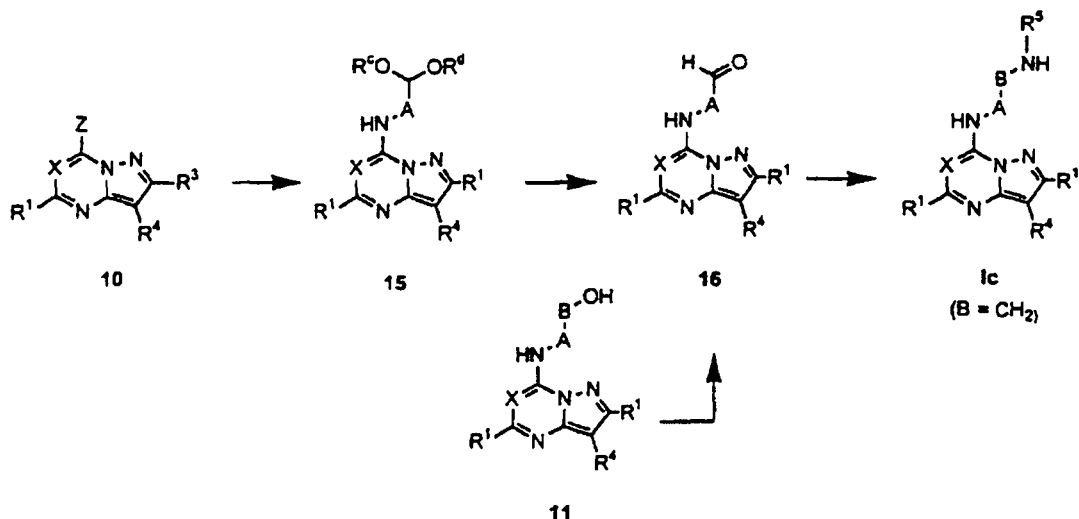
Se puede obtener un subconjunto de los compuestos de fórmula I, descritos en virtud de la fórmula Ia, haciendo reaccionar primero un compuesto de fórmula 10 con una diamina de fórmula $H_2N-A-B-NH_2$, en la que A y B están definidos según lo anterior, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de $-78^\circ C$ a $250^\circ C$ para generar productos intermedios de fórmula 13. La reacción de un compuesto de fórmula 13 con un aldehído o una cetona de fórmula $R^a-C(=O)-R^b$ en presencia de un agente reductor proporciona un compuesto de fórmula Ia, en la que la agrupación R^a-CH-R^b corresponde a R^5 en la fórmula I, según lo definido anteriormente. Los agentes reductores incluyen, pero no se limitan a, borohidruros de metales alcalinos o alcalinotérreos (preferiblemente, borohidruro de litio o sodio), borano (preferiblemente, en forma de complejo con sulfuro de dimetilo o tetrahydrofurano), dialquilboranos (tales como di-isoamilborano), hidruros de aluminio y metal alcalino (preferiblemente, hidruro de litio y aluminio), hidruros de (trialcoxi)aluminio y metal alcalino (tales como hidruro de trietoxialuminio), hidruros de dialquil-aluminio (tales como hidruro de di-isobutil-aluminio), alano (preferiblemente, en forma de complejo con dimetilamina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no se limitan a, alcoholes alquílicos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol o *tert*-butanol), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno). Las temperaturas de reacción preferidas varían de $-78^\circ C$ a $100^\circ C$.

Esquema 4



Alternativamente, se puede obtener un subconjunto de los compuestos de fórmula I, descrito en virtud de la fórmula Ib, haciendo reaccionar primero un compuesto de fórmula 13 con un ácido activado de fórmula $\text{R}^c\text{-C(=O)-Z}$, en la que Z es halo (preferiblemente, cloro), O-acilo (preferiblemente, O-C(=O)-R^c), en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -78°C a 250°C para generar una amida intermedia de fórmula 14. La reacción de un compuesto de fórmula 14 con un agente reductor proporciona un compuesto de fórmula Ib, en la que la agrupación $\text{R}^c\text{-CH}_2$ corresponde a R^5 en la fórmula I, según lo definido anteriormente. Los agentes reductores incluyen, pero no se limitan a borohidruros de metales alcalinos o alcalinotérreos (preferiblemente, borohidruro de litio o sodio), borano (preferiblemente, en forma de complejo con sulfuro de dimetilo o tetrahidrofurano), dialquilboranos (tales como di-isoamilborano), hidruros de aluminio y metal alcalino (preferiblemente, hidruro de litio y aluminio), hidruros de (trialcoxi)aluminio y metal alcalino (tales como hidruro de trietoxialuminio), hidruros de dialquil-aluminio (tales como hidruro de di-isobutil-aluminio), alano (preferiblemente, en forma de complejo con dimetilamina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no se limitan a, alcoholes alquílicos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol o *tert*-butanol), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno). Las temperaturas de reacción preferidas varían de -78°C a 100°C .

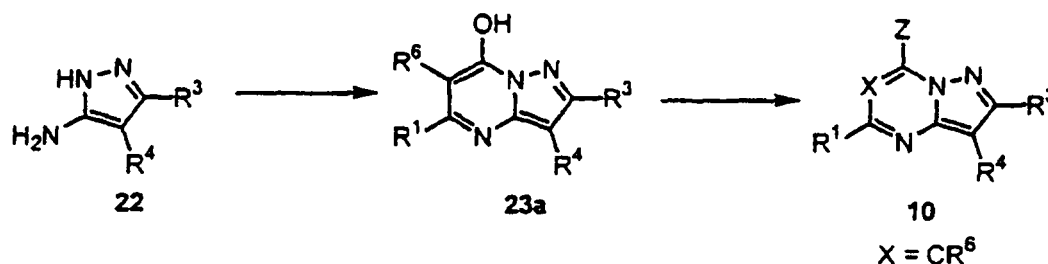
Esquema 5



Alternativamente, se puede obtener un subconjunto de los compuestos de fórmula I, descrito en virtud de la fórmula Ic, haciendo reaccionar primero un compuesto de fórmula 10 con una amina de fórmula $\text{H}_2\text{N-A-CH(OR}^c\text{)(OR}^d\text{)}$, en la que A está definido anteriormente, y R^c y R^d son alquilos (C_{1-6}) inferiores o, tomados conjuntamente, completan un grupo cetal, tal como, por ejemplo, un grupo dioxano o dioxolano, en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -78°C a 250°C para generar compuestos de fórmula 15. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, hidruros de metales alcalinos (preferiblemente, hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butóxido de sodio), hidruros de metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos (preferiblemente, diisopropilamida de litio), carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, bis-(trialquilsilil) amidas de metales alcalinos (preferiblemente, (trimetilsilil)amida de litio o sodio), trialquilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), arilaminas (preferiblemente, 4-dimetil-anilina) o aminas heteroaromáti-

cas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol, o *terc*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno) o haloalcanos (1-10 carbonos o 1-10 halógenos) (preferiblemente, diclorometano). Los compuestos de fórmula 15 reaccionan con un ácido prótico en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -78°C a 250°C, seguido por una composición en medio acuoso para generar compuestos de fórmula 16. Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno) o haloalcanos (1-10 carbonos o 1-10 halógenos) (preferiblemente, diclorometano). Los ácidos próticos incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico. Alternativamente, se pueden obtener los compuestos de fórmula 16 mediante la oxidación de compuestos de fórmula 11, en la que B = CH₂. Los agentes de oxidación incluyen, pero no se limitan a, óxidos de metales de transición tales como CrO₃ o MnO₂, complejos de piridina-cromo, tales como CrO₃·C₅H₅N, dicromato de piridinio o clorocromato de piridinio, o un reactivo de cloruro de oxalilo-DMSO-trietilamina (oxidación de Swern). Los compuestos de fórmula 16 reaccionan con aminas de fórmula H₂N-R⁵, en la que R⁵ está definido anteriormente, en presencia de un agente reductor, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte, en presencia o en ausencia de un ácido prótico a temperaturas que varían de -78°C a 100°C, para proporcionar compuestos de fórmula 1c. Los agentes reductores incluyen, pero no se limitan a, borohidruros de metales alcalinos o alcalinotérreos (preferiblemente, borohidruro de litio o sodio), borano (preferiblemente, en forma de complejo con sulfuro de dimetilo o tetrahydrofurano), dialquilboranos (tales como di-isoamilborano), hidruros de aluminio y metal alcalino (preferiblemente, hidruro de litio y aluminio), hidruros de (trialcoxi)aluminio y metal alcalino (tales como hidruro de trietoxi-aluminio), hidruros de dialquil-aluminio (tales como hidruro de di-isobutil-aluminio), alano (preferiblemente, en forma de complejo con dimetilamina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no se limitan a, alcoholes alquílicos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol o *terc*-butanol), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno).

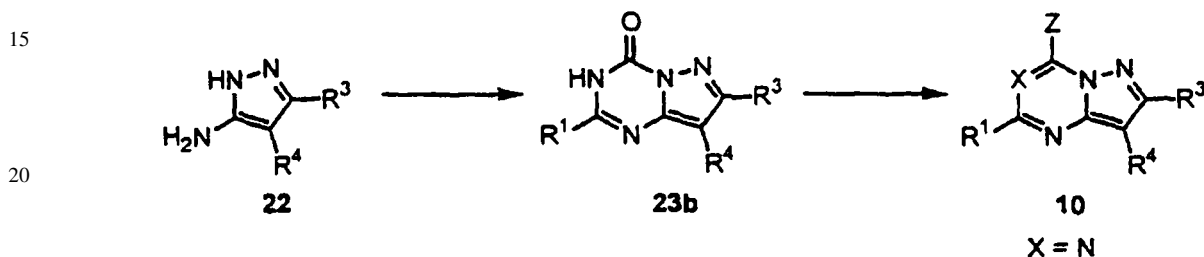
Esquema 6



Cuando X es CR¹⁴, según lo definido anteriormente, los compuestos de fórmula 10 pueden ser obtenidos a partir de compuestos de fórmula 22. Los compuestos de fórmula 22 pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula R¹-C=O-CH(R¹⁴)-C=O-R^c, en la que R¹ y R¹⁴ son como se definen anteriormente, y R^c es halógeno, ciano, alcoxilo inferior (1-6 carbonos) o alcanoiloxilo inferior (1-6 carbonos), en presencia o en ausencia de una base, en un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -50°C a 250°C para proporcionar los compuestos de fórmula 23a. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, hidruros de metales alcalinos (preferiblemente, hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *terc*-butoxido de sodio), hidruros de metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos (preferiblemente, diisopropilamida de litio), carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, bis-(trialquilsilil)amidas de metales alcalinos (preferiblemente, (trimetilsilil)amida de litio o sodio), trialquilaminas (preferiblemente, *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina o trietilamina), amidinas bicíclicas (preferiblemente, DBU) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol, o *terc*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno). Los compuestos de fórmula 23a pueden hacerse entonces reaccionar con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -78°C a 250°C para proporcionar productos de fórmula 10 (en la que Z es halógeno, alcano-sulfoniloxilo, aril-sulfoniloxilo o haloalcano-sulfoniloxilo, y X es CR¹⁴). Los agentes de halogenación incluyen, pero no se limitan a, SOCl₂, POCl₃, PCl₃, PCl₅, POBr₃ o PBr₅. Los agentes de sulfonilación incluyen, pero no se limitan a, haluros o anhídridos de alcano-sulfonilo (preferiblemente, cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico), haluros o anhídridos de aril-sulfonilo

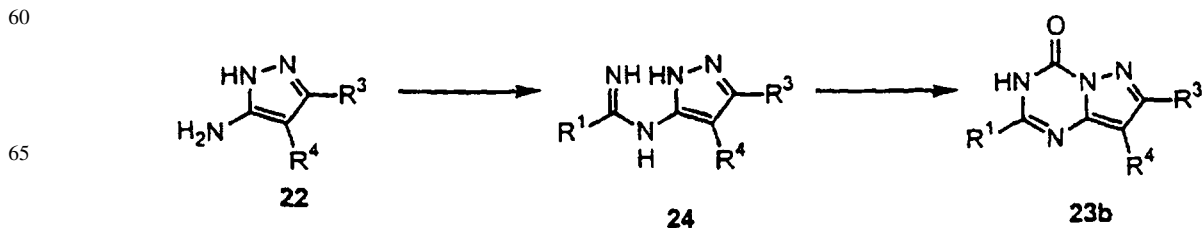
(tales como cloruro o anhídrido de *p*-toluensulfonilo) o haluros o anhídridos de haloalquil-sulfonilo (preferiblemente, anhídrido trifluorometansulfónico). Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, trialkilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), amidinas bicíclicas (preferiblemente, DBU), anilinas (preferiblemente, *N*-dimetilanilina) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno) o haloalcanos (1-10 carbonos o 1-10 halógenos) (preferiblemente, diclorometano). Las temperaturas de reacción preferidas varían de -20°C a 100°C.

Esquema 7



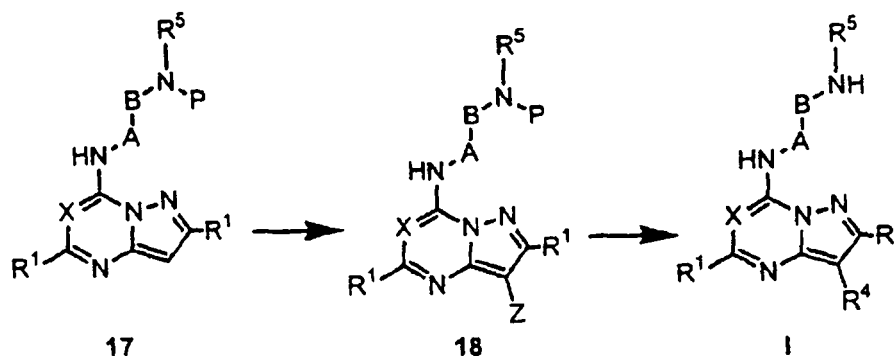
Cuando X es N, los compuestos de fórmula 22 pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula $R^1-C=N$ ($COOR^8$)- OR^f , en la que R^1 es como se define anteriormente, y R^8 es alquilo inferior (1-6 carbonos), y R^f es halógeno, ciano, alcoxilo inferior (1-6 carbonos) o alcanoiloxilo inferior (1-6 carbonos), en presencia o en ausencia de una base en un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -50°C a 250°C para proporcionar los compuestos de fórmula 23b. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, hidruros de metales alcalinos (preferiblemente, hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butóxido de sodio), hidruros de metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos (preferiblemente, diisopropilamida de litio), carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, bis-(trialquilsilil)amidas de metales alcalinos (preferiblemente, (trimetilsilil)amida de litio o sodio), trialkilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), amidinas bicíclicas (preferiblemente, DBU) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol, o *tert*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno), hidrocarburos heteroaromáticos (preferiblemente, piridina). Los compuestos de fórmula 23b pueden hacerse entonces reaccionar con un agente de halogenación o un agente de sulfonilación en presencia o en ausencia de una base, en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -78°C a 250°C para proporcionar productos de fórmula 10 (en la que Z es halógeno, alcano-sulfoniloxilo, aril-sulfoniloxilo o haloalcano-sulfoniloxilo, y X es N). Los agentes de halogenación incluyen, pero no se limitan a, $SOCl_2$, $POCl_3$, PCl_3 , PCl_5 , $POBr_3$ o PBr_5 . Los agentes de sulfonilación incluyen, pero no se limitan a, haluros o anhídridos de alcanosulfonilo (preferiblemente, cloruro de metanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico), haluros o anhídridos de arilsulfonilo (tales como cloruro o anhídrido de *p*-toluensulfonilo) o haluros o anhídridos de haloalquilsulfonilo (preferiblemente, anhídrido trifluorometansulfónico). Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, trialkilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), amidinas bicíclicas (preferiblemente, DBU), anilinas (preferiblemente, *N*-dimetilanilina) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno) o haloalcanos con 1-10 carbonos o 1-10 halógenos (preferiblemente, diclorometano). Las temperaturas de reacción preferidas varían de -20°C a 100°C.

Esquema 8



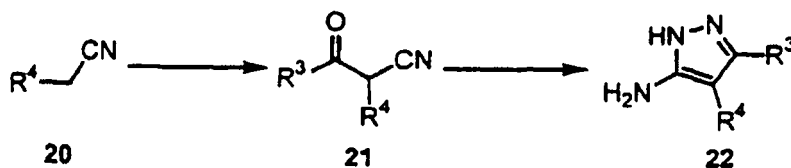
Alternativamente, los compuestos de fórmula 23b pueden ser obtenidos haciendo primero reaccionar los compuestos de fórmula 22 con los compuestos de fórmula $R^1-(C=NH)-OR^h$, en la que R^1 es como se define anteriormente y R^g es un grupo alquilo inferior (preferiblemente, metilo o etilo), en presencia o en ausencia de un ácido en un disolvente inerte para proporcionar el producto intermedio de fórmula 24. Los compuestos de fórmula 24 reaccionan con un compuesto de fórmula $R^i-C=O-R^j$, en la que R^i y R^j son cada uno o independientemente alcóxido inferior (preferiblemente, metóxido o etóxido), 1-imidazolilo, halo, ariloxilo (preferiblemente, 4-nitrofenoxilo) en presencia o en ausencia de un disolvente inerte para proporcionar los compuestos de fórmula 23b. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, metales alcalinos (preferiblemente, sodio), hidruros de metales alcalinos (preferiblemente, hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butóxido de sodio), hidruros de metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos (preferiblemente, diisopropilamida de litio), carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, bis-(trialquilsilil)amidas de metales alcalinos (preferiblemente, (trimetilsilil)amida de litio o sodio), trialquilaminas (preferiblemente, *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina o trietilamina), amidinas bicíclicas (preferiblemente, DBU) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol, o *tert*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno).

Esquema 9



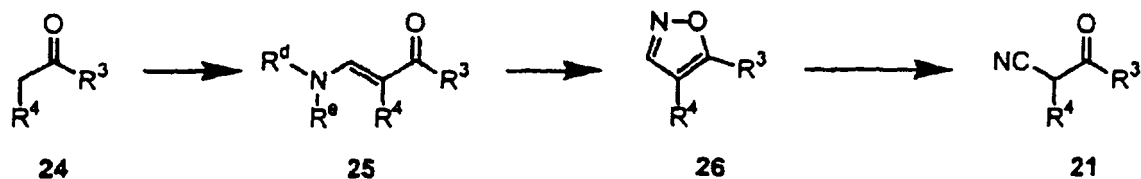
Los compuestos de fórmula I también pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula 17 (preparados usando los procedimientos aplicables para la síntesis de compuestos de fórmula I), en la que P es H o un grupo protector amino apropiado. Tales grupos, conocidos en la técnica de la Síntesis Orgánica para la protección de aminas, incluyen aquéllos enumerados en "Protective Groups in Organic Synthesis", por Greene y Wuts [John Wiley & Sons, NY, 1991]. Los ejemplos de grupos protectores amino incluyen, pero no se limitan a, tipos acilo (tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y *p*-toluenosulfonilo), tipos carbamato (tales como benciloxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, 9-fluorenimetiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo), tipos alquilo (tales como bencilo y trietilmetilo). La reacción de compuestos de fórmula 17 con un agente de halogenación proporciona compuestos de fórmula 18 en la que X es Br, Cl o I. Los compuestos de fórmula 18 reaccionan con un compuesto de fórmula R^4M (en la que M es metal alcalino, ZnCl, ZnBr, MgBr, MgCl, MgI, CeCl₂, CeBr₂, haluros de cobre, B(OH)₂, B(O-alquilo inferior)₂ o Sn(alquilo inferior)₃ en presencia o en ausencia de un catalizador organometálico, en presencia o en ausencia de una base en un disolvente inerte a temperaturas que varían de -100°C a 200°C para proporcionar compuestos de fórmula I (o sus formas *N*-protegidas que pueden ser luego desprotegidas). Se han descrito condiciones similares en WO 98/54093. Los expertos en la técnica reconocerán que los reactivos R^4M pueden ser generados *in situ*. Los catalizadores organometálicos incluyen, pero no se limitan a, complejos de paladio y fosfina (tales como Pd(PPh₃)₄, alcanoatos o haluros de paladio (tales como PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd(OAc)₂) o complejos de níquel (tales como NiCl₂(PPh₃)₂). Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butóxido de sodio), carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, fosfatos de metales alcalinos, trialquilaminas (preferiblemente, *N,N*-diisopropil-*N*-etilamina o trietilamina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), agua, dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno).

Esquema 10



Los compuestos de fórmula 22 pueden ser obtenidos a partir de compuestos de fórmula 20, en la que R^4 es como se define anteriormente. Los compuestos de fórmula 20 se hacen reaccionar con compuestos de fórmula $R^3-C=O-R^c$, en la que R^3 se define anteriormente y R^c es halógeno, ciano, alcoxilo inferior (1-6 carbonos) o alcanoiloxilo inferior (1-6 carbonos), en presencia o en ausencia de una base en un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de -78°C a 200°C para proporcionar los compuestos de fórmula 21. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, hidruros de metales alcalinos (preferiblemente, hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butoxido de sodio), hidruros de metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos (preferiblemente, diisopropilamida de litio), carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, bis-(trialquilsilil)amidas de metales alcalinos (preferiblemente, (trimetilsilil)amida de litio o sodio), trialquilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), amidinas bicíclicas (preferiblemente, DBU) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol, o *tert*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno). Alternativamente, los compuestos de fórmula 20 pueden hacerse reaccionar con un disolvente de fórmula $R^3-C=O-R^c$, en la que R^3 está definido anteriormente y R^c es alcoxilo inferior (1-6 carbonos), en presencia de un metal alcalino (preferiblemente, sodio) a temperaturas de reacción que varían de -78°C a 200°C para proporcionar compuestos de fórmula 21. Los compuestos de fórmula 21 pueden hacerse reaccionar con hidrazina (sal de hidrato o de clorhidrato) en un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de 0°C a 200°C , preferiblemente, de 70°C a 150°C , para proporcionar compuestos de fórmula 22. Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, agua, ácidos alcanoicos inferiores (preferiblemente, ácido fórmico, acético, o trifluoroacético), alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol o etanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno).

Esquema 11



Alternativamente, se pueden obtener los compuestos de fórmula 21 haciendo reaccionar primero los compuestos de fórmula 24 con dialquil-acetal de dialquil-formamida de fórmula $(R^dR^e)N-CH(OR^f)_2$, en la que R^d , R^e y R^f son cada uno o independientemente alquilo (C_{1-6}) inferior (preferiblemente, metilo) en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de 0°C a 250°C , preferiblemente entre 70°C y 150°C para proporcionar compuestos de fórmula 25. Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno) o haloalcanos con 1-10 carbonos y 1-10 halógenos (preferiblemente, diclorometano). Los compuestos de fórmula 25 pueden hacerse reaccionar con sal de hidroxilamina (preferiblemente, clorhidrato) en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de 0°C a 250°C , preferiblemente, entre 70°C y 200°C para proporcionar oxazoles de fórmula 26. Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol, o *tert*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), agua, dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno). Los productos

intermedios de oxazol de fórmula 26 pueden hacerse reaccionar con una base en presencia o en ausencia de un disolvente inerte a temperaturas de reacción que varían de 0°C a 200°C. Las bases pueden incluir, pero no limitarse a, hidróxidos alcalinos (preferiblemente, hidróxido de sodio o de potasio), hidruros de metales alcalinos (preferiblemente, hidruro de sodio), alcóxidos de metales alcalinos (1-6 carbonos) (preferiblemente, metóxido de sodio, etóxido de sodio o *tert*-butóxido de sodio), hidruros de metales alcalinotérreos, dialquilamidas de metales alcalinos (preferiblemente, diisopropilamida de litio), carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, bis-(trialquilsilil) amidas de metales alcalinos (preferiblemente, (trimetilsilil)amida de litio o sodio), trialquilaminas (preferiblemente, *N,N*-di-isopropil-*N*-etilamina o trietilamina), amidinas bicíclicas (preferiblemente, DBU) o aminas heteroaromáticas (preferiblemente, piridina). Los disolventes inertes pueden incluir, pero no limitarse a, alcoholes alquílicos (1-8 carbonos) (preferiblemente, metanol, etanol o *tert*-butanol), alcanonitrilos inferiores (1-6 carbonos) (preferiblemente, acetonitrilo), agua, dialquil-éteres (preferiblemente, dietil-éter), éteres cíclicos (preferiblemente, tetrahydrofurano o 1,4-dioxano), *N,N*-dialquilformamidas (preferiblemente, dimetilformamida), *N,N*-dialquilacetamidas (preferiblemente, dimetilacetamida), amidas cíclicas (preferiblemente, *N*-metilpirrolidin-2-ona), dialquilsulfóxidos (preferiblemente, dimetilsulfóxido), hidrocarburos aromáticos (preferiblemente, benceno o tolueno).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos enumerados en la TABLA se proporcionan para describir la invención con mayor detalle. Estos ejemplos pueden ser preparados mediante uno o más de los procedimientos anteriormente mencionados y están destinados a ilustrar y a no limitar la invención.

El sistema de numeración usado para describir los compuestos de la presente invención es el siguiente:



Los reactivos comerciales fueron usados sin mayor purificación. THF se refiere a tetrahydrofurano. LDA se refiere a diisopropilamida de litio y DBU se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La temperatura ambiente se refiere a 20°C a 25°C. La concentración implica el uso de un evaporador giratorio. CCF se refiere a cromatografía de capa fina. Los datos espectrales de masa fueron obtenidos bien mediante procedimientos de ionización química (CI) o de ionización química a presión atmosférica (APCI). Otras abreviaturas comúnmente usadas son: Ph es fenilo; Me es metilo; Et es etilo; Pr es *n*-propilo; iPr es isopropilo; Bu es butilo; iBu es isobutilo (CH₂-CHMe₂), tBu es *tert*-butilo; cBu es ciclobutilo; Pent es *n*-pentilo; cPent es ciclopentilo; cHex es ciclohexilo; Py es piridilo; MeOH significa metanol; EtOH significa etanol, EtOAc significa acetato de etilo; Et₂O significa dietiléter; CH₂Cl₂ significa cloruro de metileno; DMSO significa sulfóxido de dimetilo; NMP significa pirrolidona de *N*-metilo; THF significa tetrahydrofurano; DMF significa dimetilformamida; EJ. significa ejemplo.

Ejemplo 1

Preparación de 7-(2-(ciclohexilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (fórmula I en la que X es CH, R¹ es CH₃, R² es H, A es CH₂, B es CH₂, R³ es CH₃, R⁴ es 2,6-dimetil-4-clorofenilo, R⁵ es ciclohexilo)

A. 4-bromo-3,5-dimetil clorobenceno

Se suspende clorhidrato de 2,6-dimetil-4-cloroanilina (23 g; 193,11 g/mol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lava con NaHCO₃ saturado para generar la base libre. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta obtener un aceite violeta. Se suspende en 120 ml de H₂SO₄ 6,0N y se agita vigorosamente a temperatura ambiente para romper las piezas grandes de sólido. Se enfría hasta 0°C en un baño de hielo/agua, luego se añade una solución incolora clara de NaNO₂ en 50 ml de H₂O en porciones durante 15 min. Se mantiene la temperatura a 15°C durante la adición, agitando bajo N₂ seco. Tras 1 hora, se vierte cuidadosamente la solución de reacción fría (solución A) en una segunda solución (solución B) que contiene 31,7 g de CuBr en 33 ml de HBr acuoso (48%) a temperatura ambiente. Se deja reposar a temperatura ambiente hasta que cesa la evolución gaseosa, luego se calienta hasta 110°C bajo N₂ mientras se agita. Se agita durante 3 h, luego se enfría hasta la t.a. Se extrae la capa acuosa con una mezcla (2:1) de hexanos y Et₂O (2 x 500 ml), luego se secan las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite marrón. Se tritura el aceite con hexanos (100 ml), se filtran los sólidos restantes y se lavan con cantidades copiosas de hexanos. Se evaporan las capas de hexano hasta concentrarlas, luego se purgan a través de un lecho corto de sílice para eliminar el material base, usando hexanos como eluyente. Se evaporan hasta obtener un aceite incoloro claro (13,5 g).

B. 4-cloro-2,6-dimetil benzaldehído

Se disuelve clorobenceno de 4-bromo-3,5-dimetilo (6,5 g) en 50 ml de THF anhidro y se enfría hasta -78°C (hielo seco/acetona) bajo N₂. Se añade una solución de butilitio (12,50 ml; 2,5M en hexanos) en gotas durante 5 min a la solución en agitación de bromuro de arilo a -78°C. Tras 2 h, se añade DMF anhidro (5,0 ml) en gotas a la solución de reacción naranja/roja y se deja calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche mientras se agita bajo N₂. Se evapora la solución amarilla hasta obtener un aceite amarillo y se divide entre H₂O (100 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml). Se extrae la capa acuosa una vez con CH₂Cl₂, luego se combinan las capas orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan hasta obtener 5,0 g de aceite amarillo. Se usa sin mayor purificación.

CL/EM = 169,6 (MH⁺)

C. Alcohol 4-cloro-2,6-dimetil bencílico

Se disuelve benzaldehído de 4-cloro-2,6-dimetilo (5,0 g; 168,64 g/mol) en 100 ml de MeOH seco. Se enfría hasta 0°C mientras se agita bajo N₂. Se añadió NaBH₄ en polvo en porciones (0,76 g; 37,85 g/mol) durante 5 min. Se agita a 0°C durante 2 h, controlando mediante CCF hasta que se consume el aldehído, luego se evapora hasta obtener un aceite amarillo. Se añade H₂O (50 ml) y se lleva a un pH de 7,0 mediante la adición de NH₄Cl saturado. Se extrae la capa acuosa neutra con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml) y se secan las capas orgánicas mezcladas sobre Na₂SO₄. Se filtra y se concentra hasta obtener un aceite amarillo. Se purga a través de un lecho corto de sílice hasta eliminar el material base, luego se evapora hasta obtener un sólido amarillo (3,0 g) que puede ser usado sin mayor purificación. CL/EM = 171,6 (MH⁺), 169,6 (M⁻).

D. 4-cloro-2,6-dimetil fenilacetónitrilo

Se disuelve bencil-alcohol de 4-cloro-2,6-dimetilo (2,8 g; 170,66 g/mol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y se enfría hasta 0°C bajo N₂. Se añade cloruro de tionilo en gotas (2,4 ml; 3,90 g; 118,9 g/mol) en 10 ml de CH₂Cl₂ mientras se agita bajo N₂. Tras 2 h, controlando mediante CCF (Rf del alcohol = 0,35; Rf del cloruro = 1,0; usando EtOAc al 20% exanos al 80% como eluyente) se detiene la reacción cuidadosamente mediante la adición de NaHCO₃ saturado (100 ml) y se agita hasta que cesa la evolución gaseosa. Se separan las capas, luego se extrae la capa acuosa con CH₂Cl₂ (100 ml). Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite amarillo pálido. Se eleva en DMSO (25 ml), se añade NaCN sólido (1,25 g; 49,011 g/mol) y se calienta hasta 60°C mientras se agita bajo N₂. Se agita 2 h hasta que se consume el cloruro (CCF; Rf del cloruro = 1,0; Rf del nitrilo = 0,6; usando EtOAc al 20%/hexanos al 80% como eluyente), luego se enfría hasta la T.A. Se añade NaOH 2,0N (150 ml) y se agita hasta que se forma un precipitado naranja, luego se filtra y se lava el sólido con H₂O. Se disuelve el sólido en CH₂Cl₂, se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄. Se filtra la capa orgánica y se evapora hasta obtener un aceite naranja que cristaliza al reposar a temperatura ambiente. (2,3 g). CL/EM = 180,2 (MH⁺); 178,2 (M⁻).

E. 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-3-oxobutanonitrilo

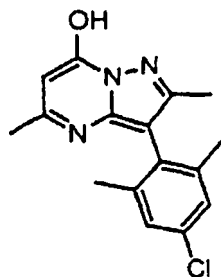
Se disuelve 4-cloro-2,6-dimetil fenilacetónitrilo (2,3 g; 179,2 g/mol) en 15 ml de EtOAc y se añade metal de sodio (0,35 g; fragmentos del tamaño de un guisante). Se calienta a reflujo (temperatura del baño de 90°C) bajo N₂ durante una noche. Se evapora hasta obtener un sólido y se suspende en Et₂O (100 ml); se agita vigorosamente hasta que los fragmentos se rompen. Se filtra y se lava el sólido con cantidades copiosas de Et₂O. Se disuelve el sólido en H₂O hasta formar una solución amarilla clara, y se añade HCl 1,0N (100 ml) hasta un pH 1. Se extrae la solución turbia resultante con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml) hasta que la capa acuosa se aclara. Se combinan y se secan las capas orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite amarillo (1,8 g). CCF : Rf = 0,2, usando EtOAc al 20%/hexanos al 80% como eluyente. CL/EM = 222,3 (MH⁺); 220,0 (M⁻).

F. 5-amino-4-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-3-metilpirazol

Se disuelve hidrazina anhidra (0,91 g; 0,90 ml) en 20 ml de tolueno. Se añade ácido acético glacial (2,25 ml) y se deja reposar a temperatura ambiente durante 10 min hasta que la solución se vuelve blanca turbia. Se añade una solución de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-3-oxobutanonitrilo en 10 ml de tolueno, aclarando el matraz de cetónitrilo con 5 ml más de tolueno. Se calienta a reflujo bajo N₂ (130°C) con una trampa de Dean-Stark acoplada. El agua comenzará a acumularse tras 10 min o así. Tras 2 h, se evapora y se divide entre NaOH 1,0N (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se extrae la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 ml), luego se combinan las capas orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄. Se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite amarillo (1,75 g). Se usa sin mayor purificación. CL/EM = 236,5 (MH⁺); 234,5 (M⁻).

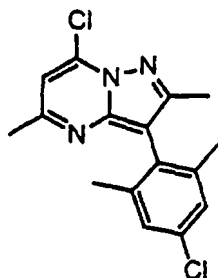
ES 2 277 855 T3

G. 7-hidroxi-2,5-dimetil-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



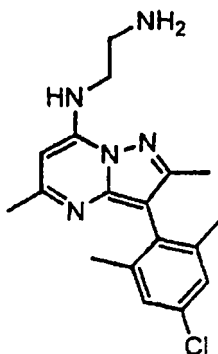
Se disuelve 5-amino-4-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-3-metilpirazol en 20 ml de ácido acético glacial a temperatura ambiente y se añade acetoacetato de etilo (2,0 ml; 1,99 g). Se calienta a reflujo (130°C) bajo N₂ durante una noche. Se evapora hasta concentrarlo y se añaden 200 ml de Et₂O para precipitar el producto. Se agita hasta la temperatura ambiente durante 1 hora, luego se filtra y se lava el sólido blanco resultante (1,25 g) con cantidades copiosas de Et₂O. CL/EM = 302,2 (MH⁺); 300,2 (M⁻).

H. 7-cloro-2,5-dimetil-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



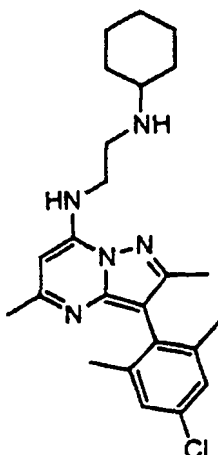
Se suspende 7-hidroxi-2,5-dimetil-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina en 10 ml de POCl₃ y se somete a reflujo a 130°C bajo N₂. Tras 2 h, controlando mediante CCF (Rf del alcohol = 0,5; Rf del cloruro = 1,0; EtOAc como eluyente), se detiene la reacción cuidadosamente a temperatura ambiente diluyendo con 50 ml de CH₂Cl₂ y vertiendo lentamente en NaHCO₃ saturado sin agitación. Se ajusta la velocidad de agitación para controlar la velocidad de detención del POCl₃ residual, y se agita hasta que cesa la evolución gaseosa. Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se mezclan las capas orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄. Se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite amarillo que se usa directamente sin mayor purificación.

I. 7-(2-aminoetilamino)-2,5-dimetil-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Se disuelve 7-cloro-2,5-dimetil-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina en 25 ml de CH₃CN, luego se añade un exceso de etilenodiamina (5 ml) y se calienta hasta 80°C durante 3-6 h bajo N₂ con un condensador de reflujo acoplado. (CCF; Rf de la diamina producto = 0,5; Rf del cloruro de arilo = 1,0; [(NH₃ 2,0M en MeOH) al 10%/CH₂Cl₂ al 90%] como eluyente). Se enfría hasta la temperatura ambiente y se evapora hasta obtener un aceite amarillo. Se divide entre CH₂Cl₂ (50 ml) y NaOH 1,0N (50 ml), y se extrae la capa acuosa 2 x 30 ml de CH₂Cl₂. Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se evaporan hasta obtener una espuma blanca amarillenta (1,25 g). Se usa sin mayor purificación. CL/EM = 344,4 (MH⁺); 342,3 (M⁻).

J. 7-(2-(ciclohexilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

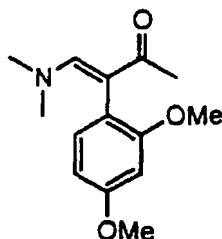


Se disuelve 7-(2-aminoetilamino)-2,5-dimetil-3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0,183 g; $5,4 \times 10^{-4}$ moles; 339,2 g/mol) en dicloroetano (5 ml) y se añaden ciclohexanona (100,12 g/mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,172 g; 211,94 g/mol). Se añade ácido acético glacial (0,032 ml; $5,4 \times 10^{-4}$ moles) a la suspensión resultante, y se agita a temperatura ambiente bajo N_2 durante 3 h. Se divide entre CH_2Cl_2 (3 ml) y NaOH 1,0N (10 ml), luego se separan las capas y se cromatografía la capa de CH_2Cl_2 usando $[(NH_3 \text{ 2,0M en MeOH}) \text{ al } 10\%/CH_2Cl_2 \text{ al } 90\%]$ como eluyente. Se obtuvieron 0,16 g de espuma sólida blanca mediante evaporación.

Ejemplo 2

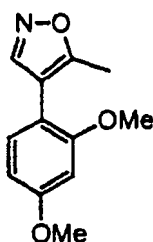
Preparación de 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-3-(2,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidina (fórmula I en la que X es CH; R^1 es CH_3 ; R^2 es H, A es CH_2 , B es CH_2 , R^3 es CH_3 , R^4 es 2,4-dimetoxifenilo; R^5 es ciclopentilo)

A. (3E)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4-(dimetilamin)but-3-en-2-ona



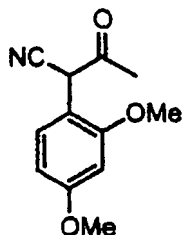
Se disuelve 1-(2,4-dimetoxifenil)acetona (1,0 g; 5,15 mmoles; 194,23 g/mol) en DMF-dietil acetal (4,5 ml; 25,7 mmoles; 147,22 g/mol) y se agita bajo N_2 a $100^\circ C$ durante una noche. Se realiza una CCF usando EtOAc al 20%/hexanos al 80%; (R_f de la cetona = 0,25; R_f del producto = 0,0). Se evapora hasta obtener un aceite espeso, se disuelve en EtOAc (25 ml) y se lava con H_2O (3 x 25 ml). Se extraen las capas de H_2O combinadas con EtOAc. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite espeso que solidifica en reposo a temperatura ambiente (0,98 g). Se usa sin mayor purificación. CL/EM = 250,2 (MH⁺); 248,2 (M⁻).

B. 4-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-isoxazol



Se disuelve (3E)-3-(2,4-dimetoxifenil)-4-(dimetilamin)but-3-en-2-ona (5,1 g; 20,6 mmoles) en EtOH (50 ml) y se añade $NH_2OH \cdot HCl$ (3,05 g; 44,0 mmoles). Se calienta a reflujo bajo N_2 durante 20 min. Se enfría y se evapora hasta obtener un aceite marrón rojizo. Se disuelve CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra hasta obtener un aceite marrón rojizo (4,4 g). Se usa sin mayor purificación. CL/EM = 220,2 (MH⁺); 218,2 (M⁻).

C. 2-(2,4-dimetoxifenil)-3-oxobutanonitrilo

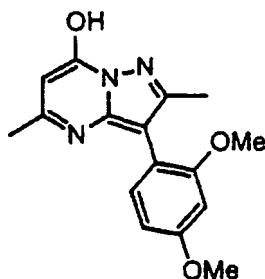


Se suspende 4-(2,4-dimetoxifenil)-5-metil-isoxazol (4,4 g) en NaOH 1,0N (35 ml) y se añaden 35 ml de MeOH para disolver. Se calienta a 60°C bajo N₂ durante 1 hora, luego se enfría hasta obtener una solución marrón clara. Se añade HCl 1,0N para acidificar hasta alcanzar un pH de 1, luego se filtra el precipitado sólido blanco resultante. Se disuelve el sólido en EtOAc, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra hasta obtener un aceite rojo. Se usa sin mayor purificación. CL/EM = 220,2 (MH⁺); 218,2 (M⁻).

D. 5-amino-4-(2,4-dimetoxifenil)-3-metilpirazol

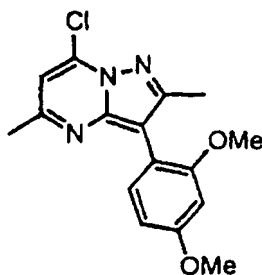
Este compuesto fue preparado según lo descrito en el ejemplo 1F.

E. 7-hidroxi-2,5-dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



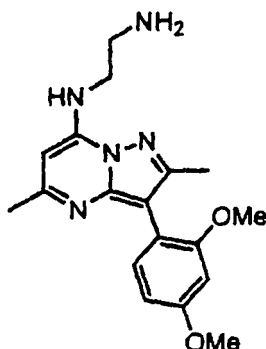
Este compuesto fue preparado según lo descrito en el ejemplo 1G.

F. 7-cloro-2,5-dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



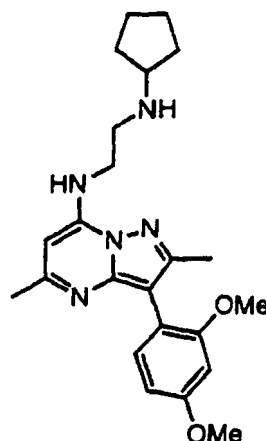
Se suspende 7-hidroxi-2,5-dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina en 10 ml de POCl₃ y se somete a reflujo a 130°C bajo N₂. Tras 2 h, se controla por CCF (Rf del alcohol = 0,5; Rf del cloruro = 1,0; EtOAc como eluyente), se detiene la reacción cuidadosamente a temperatura ambiente mediante dilución con 50 ml de CH₂Cl₂ y se vierte lentamente en NaHCO₃ saturado sin agitación. Se ajusta la velocidad de agitación para controlar la velocidad de detención del POCl₃ residual, y se agita hasta que cesa la evolución gaseosa. Se separan las capas y se extrae la capa acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Se combinan las capas orgánicas y se secan sobre Na₂SO₄. Se filtran y se evaporan hasta obtener un aceite amarillo que se usa directamente sin mayor purificación.

G. 7-(2-aminoetilamino)-2,5-dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Se disuelve 7-cloro-2,5-dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina en 25 ml de CH_3CN , luego se añade un exceso de etilendiamina (5 ml) y se calienta hasta 80°C durante 3-6 h bajo N_2 con un condensador de reflujo acoplado. (CCF: $[(\text{NH}_3, 2,0\text{M en MeOH}) \text{ al } 10\%/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ al } 90\%]$ como eluyente). Se enfría hasta la temperatura ambiente y se evapora hasta obtener un aceite amarillo. Se divide entre CH_2Cl_2 (50 ml) y NaOH 1,0N (50 ml), y se extrae la capa acuosa 2 x 30 ml de CH_2Cl_2 . Se combinan las capas orgánicas, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se evaporan hasta obtener una espuma blanca amarillenta. Se usa sin mayor purificación.

H. 7-(2-(2-ciclopentilamin)etilamino)-3-(2,4-dimetoxifenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Este compuesto fue preparado según lo descrito en el ejemplo 1J.

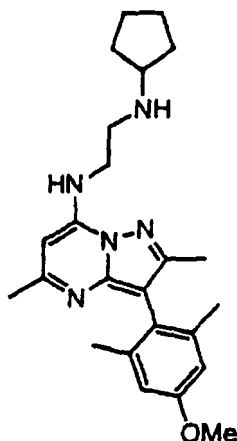
Ejemplo 3

Preparación de 7-(2-(2-ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (fórmula I en la que X es CH ; R^1 es CH_3 ; R^2 es H, A es CH_2 , B es CH_2 , R^3 es CH_3 , R^4 es 2,4-dimetil-4-metoxifenilo; R^5 es ciclopentilo)

A. 4-metoxi-2,6-dimetil fenilacetonitrilo

Se añade una solución a gotas de clorotrimetilsilano (20 ml) en CH_2Cl_2 (40 ml) a una solución agitada enfriada hasta 0°C de alcohol 4-metoxi-2,6-dimetil bencílico (aprox. 74 mmoles) en 300 ml de CH_2Cl_2 . La solución cambia de color de incolora a amarilla y luego a púrpura durante el transcurso de la reacción. Tras 2 h, se controla mediante CCF (Rf del alcohol = 0,25; Rf del cloruro = 0,95; usando EtOAc al 20%/hexanos al 80% como eluyente), se evapora hasta obtener un aceite amarillo. Se disuelve en DMF seco (50 ml) y se enfría hasta 0°C bajo N_2 . Se añade NaCN recién triturado (7,0 g) en porciones durante 5 minutos (exotérmica) a la reacción en agitación, formando una suspensión amarilla/blanca. Se agita durante 5-8 h a 0°C hasta que no queda nada de material inicial según lo determinado por CCF (Rf del nitrilo = 0,5; usando EtOAc al 20%/hexanos al 80% como eluyente). Se divide la solución de reacción entre EtOAc (100 ml) y NaOH 0,1N (300 ml). Se seca la capa de EtOAc sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora hasta obtener un aceite amarillo. Se cromatografía en EtOAc al 10%/hexanos al 90% sobre sílice para eliminar el cloruro residual y se evapora hasta obtener 2,1 g de sólido amarillo; se limpia mediante CCF. CL/EM = 176,5 (MH^+), 174, 4 (M^-).

B. 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Se obtiene 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina a partir de 4-metoxi-2,6-dimetil fenilacetnitrilo usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 E, F, G, H, I y J.

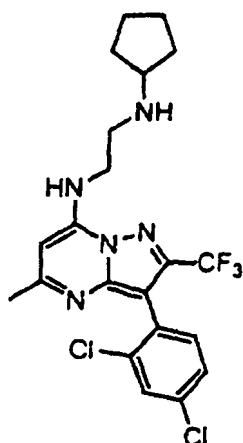
Ejemplo 4

Preparación de 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2-trifluorometil-5-metil-3-(2,4-diclorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (fórmula I en la que X es CH; R¹ es CH₃; R² es H, A es CH₂, B es CH₂, R³ es CF₃, R⁴ es 2,4-diclorofenilo; R⁵ es ciclopentilo)

A. 2-(2,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo

Se suspende 2,4-diclorofenilacetnitrilo (I) (5,0 g; 26,9 mmoles; 186,04 g/mol) en trifluoroacetato de etilo (6,4 ml; 7,6 g; 142,08 g/mol) y se añaden 20 ml de THF anhidro. Se añade NaH en porciones a temperatura ambiente (1,88 g; 47,1 mmoles; 60% en aceite mineral) durante 5 min. Se calienta la reacción a reflujo (temperatura del baño de 90°C) durante una noche. Se evapora hasta obtener un aceite marrón rojizo y se divide entre Et₂O (100 ml) y H₂O (60 ml). Se separan las capas y se extrae el H₂O con Et₂O (2 x 75 ml). Se acidifica la capa acuosa con HCl 1,0N hasta un pH de 1 (se convierte en una suspensión blanca turbia) y se extrae la capa acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Se secan las capas de CH₂Cl₂ combinadas sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran hasta obtener un aceite amarillo (7,5 g; 26,5 mmoles). Se usa sin mayor purificación. CL/EM = 281,9 (MH⁺); 279,8 (M⁻).

B. 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2-trifluorometil-5-metil-3-(2,4-diclorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina

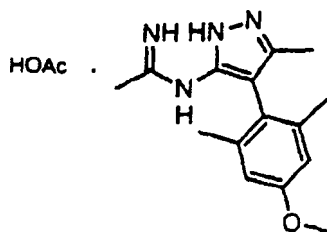


Se obtiene 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2-trifluorometil-5-metil-3-(2,4-diclorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina a partir de 2-(2,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanonitrilo usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 F, G, H, I y J.

Ejemplo 5

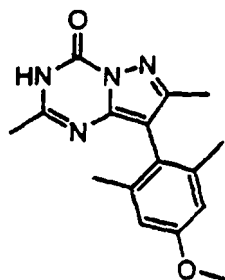
Preparación de 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina (fórmula I en la que X es N; R¹ es CH₃; R² es H, A es CH₂, B es CH₂, R³ es CH₃, R⁴ es 2,6-dimetil-4-metoxifenilo; R⁵ es ciclopentilo)

A. Sal acetato de (iminoetil)[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3-metilpirazol-5-il]amina



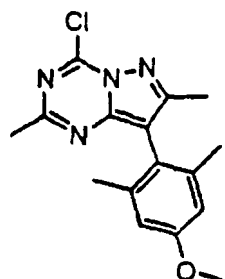
Se añade acetimidato de etilo (base libre; 1,8 ml) seguido por ácido acético (0,47 ml) a una solución de 5-amino-4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3-metilpirazol (1,89 g) en acetonitrilo (30 ml). Se recoge el precipitado que se formó al agitar durante toda la noche mediante filtración. Se lava el sólido con éter seco y se seca para proporcionar 2,61 g de sal acetato de (iminoetil)[4-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-3-metilpirazol-5-il]amina como un polvo blanco.

B. 2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-3H-[1,5-c]-pirazolo-1,3,5-triazin-4-ona



Se añaden piezas de sodio (1,81 g) a un matraz que contiene etanol anhidro y está equipado con un condensador de reflujo. Se deja agitar la mezcla hasta que se consume todo el sodio y luego se añade la amidina (2,61 g como la sal de acetato) de la etapa A en una porción. Se añade carbonato de dietilo (7,6 ml) y se somete a reflujo la mezcla durante una noche. Se concentra la mezcla bajo una presión reducida, se disuelve el residuo en agua (75 ml) y se ajusta el pH hasta 5 con HCl 3N. Se extrae la capa acuosa con EtOAc y se lavan los extractos con agua salada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío hasta obtener una espuma. Se agita el residuo con hexanos durante 20 min y se recoge el sólido mediante filtración, luego se lava con hexanos para obtener 2,01 g de 2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-3H-[1,5-c]-pirazolo-1,3,5-triazin-4-ona como un polvo amarillo: EM 299 (M+H).

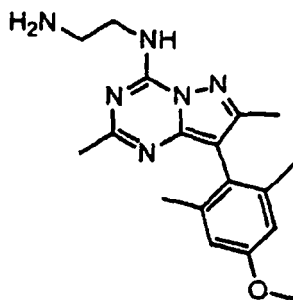
C. 4-cloro-2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina



Se disuelve la 2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-3H-[1,5-c]-pirazolo-1,3,5-triazin-4-ona de la etapa B (1 g) en POCl₃ (50 ml) y se añade N,N-dimetilanilina (0,55 ml). Se somete a reflujo la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 18 h, momento en el que se concentra la mezcla bajo una presión reducida. Se disuelve el residuo en EtOAc y se lava con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado, luego con agua salada. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo una presión reducida hasta obtener 4-cloro-2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina como un aceite oscuro. EM: 317 (M+H).

ES 2 277 855 T3

D. 2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-4-(2-aminoetil)amino-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina



5

10

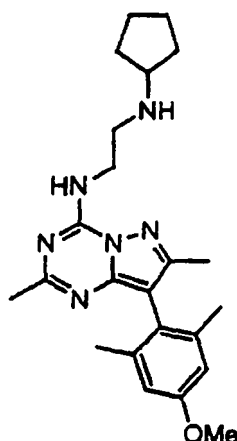
15

20

Se disuelve 4-cloro-2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina en tolueno seco (10 ml) para formar una solución madre del cloruro (~0,34M). Se añade una porción de esta solución (8 ml) en gotas a una solución en agitación de etilenodiamina (3,6 ml) en acetonitrilo (50 ml) que es calentada hasta 60°C. Tras 3 h a 60°C, se enfría la solución, se concentra bajo una presión reducida, se diluye con NaOH al 10% y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos combinados con agua salada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un residuo amarillo. Se tritura el residuo con EtOAc al 20%/hexanos y se recoge el sólido resultante mediante filtración hasta obtener 0,72 g de 2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-4-(2-aminoetil)amino-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina como un sólido amarillo: EM: 341 (M+H).

25

E. 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina



30

35

40

45

50

Se disuelve 2,6-dimetil-7-(2,6-dimetil-4-metoxifenil)-4-(2-aminoetil)amino-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina de la etapa D (0,211 g) en dicloroetano seco (15 ml) y se añade ciclopentanona (1 equiv.). Se añade ácido acético (35 μ l) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0,184 g) y se agita la mezcla homogénea resultante durante una noche a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla de reacción con 4 volúmenes de CH₂Cl₂, se lava con agua salada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo una presión reducida hasta obtener un sólido amarillo. Se purifica usando una cromatografía de capa fina preparativa [MeOH(NH₃ 2N) al 10%/CH₂Cl₂] hasta obtener 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina.

55

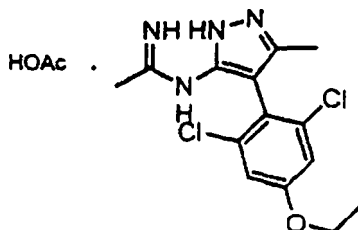
60

65

Ejemplo 6

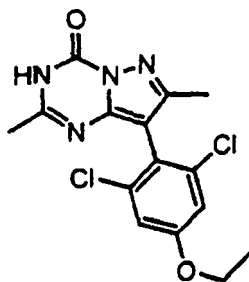
Preparación de 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(4-etoxi-2,6-diclorofenil)-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina (fórmula I en la que X es N; R¹ es CH₃; R² es H, A es CH₂, B es CH₂, R³ es CH₃, R⁴ es 2,6-dicloro-4-etoxifenilo; R⁵ es ciclopentilo)

A. Sal de acetato (iminoetil)[4-(4-etoxi-2,6-diclorofenil)-3-metilpirazol-5-il]amina



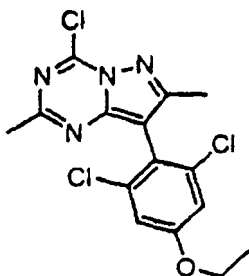
Se añade acetimidato de etilo (base libre; 2,3 ml) seguido por ácido acético (0,96 ml) a una solución de 5-amino-4-(4-etoxi-2,6-diclorofenil)-3-metilpirazol (4,8 g) en acetonitrilo (50 ml). Se recoge el precipitado formado al agitar durante toda la noche mediante filtración. Se lava el sólido con éter seco y se seca para proporcionar 5,02 g de sal de acetato de (iminoetil)[4-(4-etoxi-2,6-diclorofenil)-3-metilpirazol-5-il]amina como un polvo blanco.

B. 2,6-dimetil-7-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-3H-[1,5-c]-pirazolo-1,3,5-triazin-4-ona



Se añaden piezas de sodio (2,98 g) a un matraz que contiene etanol anhidro y está equipado con un condensador de reflujo. Se deja agitar la mezcla hasta que se consume todo el sodio y luego se añade la amidina (5,02 g como la sal de acetato) de la etapa A en una porción. Se añade carbonato de dietilo (12,6 ml) y se somete a reflujo la mezcla durante cuatro horas. Se concentra la mezcla bajo una presión reducida, se disuelve el residuo en agua (75 ml) y se ajusta el pH hasta 5 con HCl 3N. Se extrae la mezcla acuosa con EtOAc y se lavan los extractos con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran al vacío hasta obtener una espuma. Se agita el residuo con hexanos durante 20 min y se recoge el sólido mediante filtración, luego se lava con hexanos para obtener 4,41 g de 2,6-dimetil-7-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-3H-[1,5-c]-pirazolo-1,3,5-triazin-4-ona como un sólido beis: EM 353 (M+H).

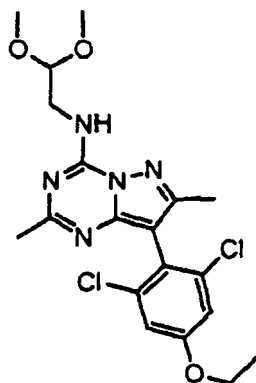
C. 4-cloro-2,6-dimetil-7-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina



Se disuelve la 2,6-dimetil-7-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-3H-[1,5-c]-pirazolo-1,3,5-triazin-4-ona de la etapa B (1,05 g) en POCl₃ (50 ml) y se añade 2,6-lutidina (0,45 ml). Se somete a reflujo la mezcla de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 48 h, y luego se concentra la mezcla bajo una presión reducida. Se disuelve el residuo en EtOAc y se lava con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado, luego con agua salada. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo una presión reducida hasta obtener un aceite que cristaliza en reposo. Se lava el sólido en hexanos para eliminar la 2,6-lutidina residual y se recoge el sólido en un embudo de vidrio sinterizado proporcionando 4-cloro-2,6-dimetil-7-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina. EM: 372 (M+H).

ES 2 277 855 T3

D. 2,6-dimetil-7-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-4-(2,2-dimetoxietil)amino-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina



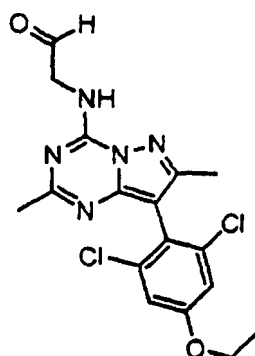
5

10

15

Se disuelve el producto de la etapa C en acetonitrilo seco y luego se añaden 2,1 equivalentes de dimetilacetal de aminoacetaldehído. Se calienta la solución hasta 60°C y se agita bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 2-6 h. Se elimina el disolvente bajo una presión reducida, se diluye con NaOH al 10% y se extrae con EtOAc. Se lavan los extractos combinados con agua salada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran bajo presión reducida hasta obtener un aceite amarillo que cristaliza en reposo. El producto, 2,6-dimetil-7-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-4-(2,2-dimetoxietil)amino-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina se usa sin mayor purificación: EM (M+H).

E. 2-[[7-(2,6-dicloro-4-etoxifenil)-2,5,6-trimetil-3-pirazolin[2,3-a]1,3,5-triazin-4-il]amino]etanal



30

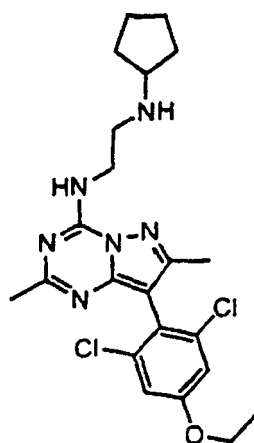
35

40

Se disuelve el producto obtenido en la etapa D en ácido trifluoroacético puro (25 ml). Tras dejar que la mezcla repose a temperatura ambiente durante 0,5 h, se concentra la misma bajo una presión reducida. Se añade bicarbonato de sodio acuoso saturado y se agita la mezcla heterogénea resultante durante 0,5 h. Se extrae la solución acuosa con EtOAc, se lavan los extractos de EtOAc con agua salada y luego se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación del disolvente bajo una presión reducida produce el aldehído como un espuma color hueso. ¹H-RMN (CDCl₃): δ 9,79 (s, 1H, CHO).

45

F. 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(4-etoxi-2,6-diclorofenil)-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina



50

55

60

65

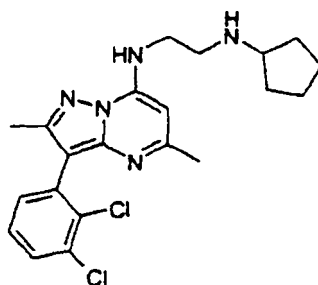
Se disuelve el aldehído (62 mg; 0,16 mmoles) obtenido en la etapa E en dicloroetano seco (4 ml). Se añaden 1,1 equivalentes de ciclopentilamina seguida por 1 equivalente de ácido acético. Tras la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,4 eq), se agita la solución a temperatura ambiente durante varias horas. Se diluye la mezcla de reacción con 4 volúmenes de CH₂Cl₂, luego se lava la mezcla con salmuera (x 1), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se concentra bajo una presión reducida. Una cromatografía de capa fina preparativa [MeOH(NH₃ 2N) al 10%/CH₂Cl₂] del residuo oleaginoso proporciona 7-(2-(ciclopentilamin)etilamino)-2,5-dimetil-3-(4-etoxi-2,6-diclorofenil)-[1,5-a]-pirazolo-1,3,5-triazina.

La preparación de los compuestos de la presente invención mediante los procedimientos anteriormente mencionados está ilustrada en mayor profundidad mediante los siguientes ejemplos definidos en la Tabla, que no pretenden ser interpretados como restricciones del alcance o el espíritu de la invención para los procedimientos y los compuestos específicos descritos en los mismos. Las abreviaturas comúnmente usadas son: Ph es fenilo; Me es metilo; Et es etilo; Pr es *n*-propilo; iPr es isopropilo; cPr es ciclopropilo; Bu es butilo; iBu es isobutilo(CH₂-CHMe₂), tBu es *tert*-butilo; cBu es ciclobutilo; Pent es *n*-pentilo, cPent es ciclopentilo; cHex es ciclohexilo; Py es piridilo; Bn es bencilo (CH₂Ph); Ac es acetilo (CH₃-(C=O)); tBOC es *tert*-butiloxicarbonilo (tBuO-(C=O)). EJ. significa Ejemplo.

A modo de ofrecer mayor ejemplificación, los datos de la preparación usada en el ejemplo 14 que está incluida en la tabla son los siguientes.

Ejemplo 14

Preparación de la sal clorhidrato de N-ciclopentil-N'-[3-(2,3-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina (fórmula I en la que X es CH; R¹ es CH₃; R² es H, A es CH₂, B es CH₂, R³ es CH₃, R⁴ es 2,3-dicloro-4-etoxifenilo; R⁵ es ciclopentilo; R⁶ es H)



A. 7-cloro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina

Se agitó a reflujo 2,5-dimetil-4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-ona (3,5 g; 21 mmoles) en oxiclórico de fósforo (20 ml). Tras 3 horas, se enfrió la reacción de color púrpura oscuro y luego se extrajo desde agua con hielo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄) y luego se concentraron bajo una presión reducida para proporcionar el compuesto base (3,0 g; 77%) como un sólido marrón: +APCI EM (M+1)⁺ 182; ¹H-RMN (CDCl₃): δ 6,74 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 2,55 (s, 3H); 2,53 (s, 3H).

B. N-(2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-etan-1,2-diamina

Se añadió etilenodiamina (4 ml; 60 mmoles) a una solución agitada de 7-cloro-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (3,0 g; 16,5 mmoles) en etanol (60 ml). Tras someter a reflujo durante 18 horas, se enfrió la solución, se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego se lavó con acetato de etilo. Entonces se extrajo la capa acuosa con alcohol isopropílico/cloroformo 3:7, se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y luego se concentraron bajo una presión reducida para proporcionar el compuesto base como un sólido marrón amorfo (3,2 g; 94%): +APCI EM (M+I)⁺ 206; ¹H-RMN (metanol-d₄) δ: 6,05 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 3,45 (m, 2H); 2,91 (m, 2H).

C. N-ciclopentil-N'-(2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)-etan-1,2-diamina

Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,94 g; 15 mmoles) en porciones a una solución agitada de N-(2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il)etan-1,2-diamina (3,2 g; 16 mmoles) y ciclopentanona (2,7 ml; 30 mmoles) en metanol (30 ml)/ácido acético (3 ml). Tras agitar 1 hora, se concentró la reacción bajo una presión reducida y luego se extrajo desde bicarbonato de sodio acuoso saturado con acetato de etilo. Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se concentraron bajo una presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite marrón (5,6 g): APCI EM (M+I)⁺ 274; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,11 (s, 1H); 6,76 (s, 1H); 3,21 (t, 2H); 3,21 (m, 1H); 3,04 (t, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,40 (s, 3H).

ES 2 277 855 T3

D. Éster de *t*-butilo del ácido ciclopentil-[2-(2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilamino)-etil]carbámico

Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,1 g; 23 mmoles) y luego 4-dimetilaminopiridina (0,6 g; 4,9 mmoles) a una solución agitada de *N*-ciclopentil-*N'*-(2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-etan-1,2-diamina (5,6 g) en cloruro de metileno (24 ml)/metanol (2 ml). Tras agitar durante 5 horas, se concentró la reacción bajo una presión reducida y luego se cromatografió (acetato de etilo/hexanos 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un vidrio naranja (2,3 g; 39% de B): +APCI EM (M+I)⁺ 374; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,16 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,25-4,15 (br s, 1H); 3,47 (m, 4H); 2,47 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 1,51 (s, 9H).

E. Éster de *t*-butilo del ácido ciclopentil-[2-(3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilamino)-etil]carbámico

Se añadió *N*-yodosuccinimida (54 mg; 0,24 mmoles) a una solución agitada a 0°C de éster de *terc*-butilo del ácido ciclopentil-[2-(2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilamino)-etil]carbámico (89 mg; 0,24 mmoles) en cloroformo (5 ml). Tras agitar durante 30 minutos, se extrajo la reacción de tiosulfato de sodio acuoso saturado con cloroformo. Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), se concentraron bajo una presión reducida para proporcionar el producto como un vidrio ligeramente amarilleado (102 mg; 85%): +APCI EM (M+1)⁺ 500; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 5,82 (s, 1H); 4,25-4,10 (br s, 1H); 3,46 (s, 4H); 2,51 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 1,50 (s, 9H).

F. Éster de *terc*-butilo del ácido ciclopentil-{2-[3-(2,3-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilamino]-etil}carbámico

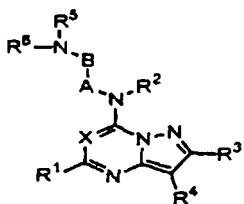
Se desgasificó (x 3) efectuando alternativamente un vacío seguido por la represurización con nitrógeno una suspensión de éster de *terc*-butilo del ácido ciclopentil-[2-(3-yodo-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilamino)-etil]carbámico (38 mg; 0,076 mmoles) y ácido 2,3-diclorobencenborónico en tolueno (0,5 ml)/etanol (0,5 ml)/carbonato de sodio acuoso 2M (0,22 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfin)paladio (10 mg; 0,009 mmoles) y se volvió a desgasificar la mezcla (x 3). Se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 100°C, se concentró bajo una presión reducida y luego se cromatografió (hexanos/acetato de etilo, 4:1) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (24 mg; 60%): +APCI EM (M+1)⁺ 518; ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,42 (dd, 1H); 7,30 (dd, 1H); 7,22 (t, 1H); 5,84 (s, 1H); 4,25-4,10 (br s, 1H); 3,49 (s, 4H); 2,44 (s, 3H); 2,32 (s, 3H); 1,52 (s, 9H).

G. Sal de clorhidrato de *N*-ciclopentil-*N'*-[3-(2,3-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-etan-1,2-diamina

Se agitó el éster de *terc*-butilo del ácido ciclopentil-{2-[3-(2,3-dicloro-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-ilamino]-etil}carbámico (21 mg; 0,040 mmoles) durante 1 hora en etanol/ácido clorhídrico acuoso concentrado 2:1 (1,5 ml), se concentró bajo una presión reducida, y luego se concentró dos veces más desde etanol para proporcionar el compuesto del título (17 mg; 94%): +APCI EM (M+1)⁺ 418; ¹H-RMN (metanol-*d*₄) δ: 7,69 (d, 1H); 7,50-7,40 (m, 2H); 6,78 (s, 1H); 4,06 (br s, 2H); 3,63 (br m, 1H); 3,42 (br s, 2H); 2,60 (s, 3H); 2,34 (s, 3H).

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA DE EJEMPLOS

							
EJ	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	A-B-N[R ⁶]-R ⁵	PM
7	CH	Me	H	Me	2-Cl-4-F-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	415,93
8	CH	Me	H	Me	2-Cl-4-F-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	401,92
9	CH	Me	H	Me	2-Cl-4-OEt-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	427,98
10	CH	Me	H	Me	2-Cl-6-F-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	401,91
11	CH	Me	H	Me	2-Cl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	383,93
12	CH	Me	H	Me	2-F-4-Br-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	482,83
13	CH	Me	H	Me	2-F-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	367,47
14	CH	Me	H	Me	2,3-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	418,37
15	CH	Me	H	Me	2,4-diCl-6-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	448,4
16	CH	Me	H	Me	2,4-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cBu	404,24
17	CH	Me	H	Me	2,4-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ -cPr	404,34
18	CH	Me	H	Me	2,4-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	432,39
19	N	Me	H	Me	2,4-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	433,4
20	CH	Me	H	Me	2,4-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	418,36
21	N	Me	H	Me	2,4-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	419,4
22	CH	Me	H	Me	2,4-diF-6-OEt-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	465,98
23	CH	Me	H	Me	2,4-diF-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	399,48
24	CH	Me	H	Me	2,4-diF-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	385,45
25	CH	Me	H	Me	2,4-diOMe-6Cl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	443,98
26	CH	Me	H	Me	2,4-diOMe-6Cl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH ₂	375,9
27	CH	Me	H	Me	2,4-diOMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	423,55
28	CH	Me	H	Me	2,4,6-triF-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	439,91
29	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	CH ₂ -(2-Me-piperidin-6-ilo)	391,6
30	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cBu	377,53
31	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ -cPr	377,53
32	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	405,59
33	CH	Et	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	419,61
34	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	391,55

ES 2 277 855 T3

35	CH	Me	H	CF ₃	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	445,52
36	N	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	392,5
37	CH	Et	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	405,59
38	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-iBu	379,55
39	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-iPr	365,52
40	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-tBu	379,54
41	CH	Me	H	Me	2,4,6-triMe-Ph	(CH ₂) ₃ -NH-cPent	405,59
42	CH	Me	H	Me	2,5-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	418,37
43	CH	Me	H	Me	2,5-diF-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	385,46
44	N	Me	H	Me	2,5-diMe-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	422,6
45	CH	Me	H	Me	2,5-diMe-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	421,59
46	N	Me	H	Me	2,5-diMe-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	408,5
47	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OEt-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -NH ₂	394,31
48	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OEt-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ -CMe ₂ -NH ₂	422,36
49	N	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OEt-Ph	(CH ₂) ₂ -NH ₂	395,3
50	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OEt-Ph	CH ₂ -CHMe-NH ₂	408,33
51	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OH-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	434,37
52	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	4-NH ₂ -cHex	434,37
53	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	4-NH ₂ -cHex	434,37
54	CH	iPr	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -CHEt-NH ₂	450,4
55	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -(2-Me-piperidin-6-ilo)	448,4
56	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -N(CH ₂ -cPr) ₂	488,46
57	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-(3-NH ₂ -cHex)	434,37
58	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-(<i>cis</i> -2-NH ₂ -cHex)	434,37
59	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-(<i>trans</i> -2-NH ₂ -cHex)	434,37
60	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-CH ₂ -cPr	434,37
61	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-CHMe-Et	436,39
62	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	448,4
63	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-Et	408,33
64	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH ₂	380,28
65	CH	iPr	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH ₂	408,33
66	CH	tBu	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH ₂	422,4
67	CH	nPr	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH ₂	408,3
68	CH	CF ₃	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH ₂	434,3
69	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₃ -NH-Et	422,36

5	70	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₃ -NH ₂	394,31
	71	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -(piperidin-2-ilo)	434,3
	72	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -CHMe-NH ₂	394,3
	73	CH	Et	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -CHMe-NH ₂	408,33
10	74	CH	iPr	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -CHMe-NH ₂	422,36
	75	CH	nPr	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -CHMe-NH ₂	422,36
	76	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -CMe ₂ -CH ₂ -NH ₂	422,36
15	77	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -CMe ₂ -CH ₂ -NH ₂	477,44
	78	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CH ₂ -CMe ₂ -NH ₂	408,33
	79	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CHMe-CHMe-NH ₂	408,33
20	80	CH	Et	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	CHMe-CHMe-NH ₂	422,4
	81	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-4-OMe-Ph	Pirrolidin-3-ilo	406,3
25	82	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	418,37
	83	N	Me	H	Me	2,6-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	419,4
	84	CH	Me	H	Me	2,6-diCl-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-Et	378,30
30	85	CH	Me	H	Me	2,6-diF-4-OEt-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	465,98
	86	CH	Me	H	Me	2,6-diF-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	385,46
	87	CH	Me	H	Me	2,6-diMe-4-OCF ₃ -Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	461,52
35	88	N	Me	H	Me	2,6-diMe-4-OMe-Ph	(CH ₂) ₂ -NH ₂	340,4
	89	CH	Me	H	Me	2,6-diMe-4-tBu-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	433,65
	90	N	Me	H	Me	2Cl-4F-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cHex	416,9
40	91	N	Me	H	Me	2Cl-4F-Ph	(CH ₂) ₂ -NH-cPent	402,9

Ejemplo 92

Ciclopentil-{1-[3-(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-7-il]-piperidin-3-il}-amina (PM: 488,5)

Ejemplo 93

7-piperazin-2,5-dimetil-3-(2,4-diclorofenil)-pirazolo[1,5-a]pirimidina (PM: 376,28)

Ejemplo 94

Caracterización de las interacciones y la función in vivo de los receptores de NPY

A. *Ensayo para la actividad de unión del receptor NPY₁ humano*: Se analizan los compuestos en cuanto a la actividad usando el siguiente procedimiento: se liga un ADNc codificante de NPY₁ humano (SEQ ID N°: 1) en una orientación apropiada para la expresión en el vector de expresión comercial pBacPAK9 (Clontech, Palo Alto, CA) para la expresión en células Sf9. Cada vector de expresión baculoviral es co-transfectado junto con ADN BACULOGOLD (BD Pharmingen, San Diego, CA) en células Sf9. Se cosecha el sobrenadante del cultivo de células Sf9 tres días después de la transfección. Se diluye en serie el sobrenadante que contiene virus recombinante en medio de insecto TNF-FH de Hink (JRH Biosciences, Kansas City) complementado con sales de Grace y con L-Gln 4,1 mM, 3,3 g/l de LAH, 3,3 g/l de yeastolato ultrafiltrado y suero bovino fetal desactivado por calor al 10% (en lo sucesivo, "medio de insecto") y se analiza la placa en cuanto a placas recombinantes. Tras cuatro días, se seleccionan y se cosechan

placas recombinantes en 1 ml de medio de insecto para su amplificación. Se usa cada volumen de 1 ml de baculovirus recombinante (en el paso 0) para infectar un matraz T25 separado que contiene 2×10^6 células Sf9 en 5 ml de medio de insecto. Tras cinco días de incubación a 27°C, se cosecha el medio sobrenadante de cada una de las infecciones de T25 para su uso como inóculo del paso 1. Entonces se someten clones baculovirales recombinantes a una segunda vuelta de amplificación, usando 1 ml de solución madre del paso 1 para infectar 2×10^8 células en 100 ml de medio de insecto dividido en 2 matraces T175. Cuarenta y ocho horas después de la infección, se cosecha medio del paso 2 de cada preparación de 100 ml y se analiza la placa para su valoración. Se analizan las pellas celulares de la segunda vuelta de amplificación en cuanto a la afinidad de unión de ligando radiomarcado (véase más abajo) para verificar la expresión del receptor recombinante. Entonces se inicia una tercera vuelta de amplificación usando un M.O.I. de 0,1 para infectar un litro de células Sf9. Cuarenta horas después de la infección, se cosecha el medio sobrenadante para producir solución madre baculoviral del paso 3 y se analiza la pella celular en cuanto a la afinidad de unión. Se determina la valoración de la solución madre baculoviral del paso 3 mediante el análisis de la placa y un M.O.I., y se lleva a cabo un experimento sobre el transcurso del tiempo de incubación para determinar las condiciones para la expresión óptima del receptor.

Se infectan células Sf9 en fase logarítmica con soluciones madre de baculovirus recombinante codificante de las proteínas de interés (p.ej., NPY₁ humano y tres proteínas G), siguiendo con el cultivo en medio de insecto a 27°C. 72 horas después de la infección, se analiza una muestra de suspensión celular en cuanto a la viabilidad por exclusión de tinte azul de tripano, y se cosechan las células Sf9 restantes mediante centrifugación (3.000 rpm/10 min/4°C).

Preparación de membranas purificadas: se vuelven a suspender pellas celulares de Sf9 en un tampón de homogeneización (HEPES 10 mM, sacarosa 250 mM; 0,5 g/ml de leupeptina; 2 g/ml de aprotinina; PMSF 200M y EDTA 2,5 mM, pH 7,4) y se homogeneizan usando un homogeneizador POLYTRON (posición 5 durante 30 segundos). Se centrifuga el producto homogeneizado (536 xg/10 min/4°C) para formar pellas de los núcleos. Se decanta el sobrenadante que contiene las membranas aisladas en un tubo de centrifugación limpio, se centrifuga (48.000 xg/30 min/4°C) y se vuelve a suspender en 30 ml, o preferiblemente, en 20 ml de tampón de homogeneización. Se repite dos veces esta etapa de centrifugación y resuspensión. Se vuelve a suspender la pella final en PBS de Dulbecco enfriado en hielo que contiene EDTA 5 mM y se almacena en alícuotas congeladas hasta que se necesite a -80°C. Se mide la concentración de proteínas de la preparación de membrana resultante usando un ensayo para proteínas de Bradford (Bio-Rab Laboratories, Hercules, CA). Mediante esta medida, un cultivo de 1 litro de células produce comúnmente 50-100 mg de proteína de membrana total.

Co-infección para el ensayo de unión de GTP γ ³⁵S: se usan cuatro soluciones madre de vector de expresión baculoviral para infectar un cultivo de células Sf9 con un MOI de 1:1:1:1. Estas cuatro soluciones están constituidas por un vector codificante del receptor NPY₁ humano y una solución madre de vector de expresión baculoviral obtenido comercialmente diferente codificante de cada una de las tres subunidades de una proteína G heterotrimérica. En concreto, las soluciones madre de virus codificante de proteínas G se obtienen en BIOSIGNAL Inc., Montreal, y son 1) una solución madre de virus codificante de subunidades de proteína G G α (bien la solución madre de virus codificante de proteína G G α_{12} de rata BIOSIGNAL #V5J008 o la solución madre de virus codificante de proteína G G α_0 de rata BIOSIGNAL #V5JH010), 2) una solución madre de virus codificante de proteína G β 1 bovina (BIOSIGNAL #V5H012), y 3) una solución madre de virus codificante de proteína G γ 2 humana (BIOSIGNAL #V6B003). La unión de GTP γ ³⁵S estimulada por agonistas sobre membranas purificadas es analizada usando NPYh 1-36 (American Peptide Co., Sunnyvale, CA) como agonista con el fin de determinar la actividad funcional medida mediante la unión de GTP γ ³⁵S.

B. ensayo de unión de GTP γ ³⁵S: se vuelven a suspender membranas de células Sf9 purificadas mediante homogeneización Dounce (mano de mortero fuerte) en tampón de ensayo de unión de GTP γ ³⁵S (Tris 50 mM, pH 7,0; NaCl 120 mM; MgCl₂ 2 mM; EGTA 2 mM; BSA al 0,1%; bacitracina 0,1 mM; aprotinina 100 KIU/ml; GDP 5 μ M) y se añaden a tubos de reacción a una concentración de 30 μ g/tubo de reacción. Tras añadir dosis crecientes de agonista NPYh 1-36 (American Peptide Co., Sunnyvale, CA), se inician las reacciones mediante la adición de GTP γ ³⁵S 100 pM. Tras una incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, se finalizan las reacciones mediante una filtración al vacío sobre filtros GF/C (previamente empapados en tampón de lavado, BSA al 0,1%), siguiendo con el lavado con un tampón de lavado enfriado con hielo (Tris 50 mM, pH 7,0; NaCl 120 mM).

El GTP γ ³⁵S unido se determina mediante espectrometría de centelleo líquido de los filtros lavados. La unión inespecífica se determina usando GTP γ S 10 mM. Los datos se expresan en general como el % de respuesta máxima y son derivados determinando la estimulación basal anterior del % máximo estimulado por agonistas. Se pueden usar convenientemente análisis informáticos para calcular los valores de CE₅₀, CI₅₀ y K_i estimados a partir de los datos del experimento de unión de GTP γ ³⁵S, p. ej., usando el programa informático SigmaPlot. La afinidad de unión para los compuestos preferidos de la invención, expresada como valores de K_i, varía de aproximadamente 0,1 nanomolar a aproximadamente 5 micromolar. Los compuestos particularmente preferidos producen un valor K_i de menos de 100 nanomolar, siendo lo más preferible que sea menor de 10 nanomolar.

Ensayo para la afinidad de unión de ligando radiomarcado: Se lavan membranas purificadas con PBS y se vuelven a suspender pipeteando cuidadosamente en tampón de unión (Tris(HCl) 50 mM; KCl 5 mM; NaCl 120 mM; CaCl₂ 2 mM; MgCl₂ 1 mM; albúmina de suero bovino al 0,1% (ASB); pH 7,4). Se añaden las membranas (5 μ g) a tubos de polipropileno (Sigmacote, Sigma) siliconizados en adición a [¹²⁵I]NPY 0,050 nM (porcino, New England Nuclear Corp., Boston, MA) para un análisis de competitividad o [¹²⁵I]NPY 0,010-0,500 nM (porcino) para un análisis de

saturación. Para la evaluación de los efectos del nucleótido de guanina sobre la afinidad del receptor, se añade GTP a una concentración final de 100 μ M. Se añaden desplazadores fríos a concentraciones que varían de 10⁻¹²M a 10⁻⁶M para proporcionar un volumen final de 0,250 ml. Se determina la unión inespecífica en presencia de NPY 1 μ M (humano, American Peptide Co., Sunnyvale, CA), y representa menos del 10% de la unión total. Tras una incubación de 2 horas a temperatura ambiente, se finaliza la reacción mediante una filtración rápida al vacío. Se filtran las muestras sobre filtros Whatman GF/C previamente empapados (polietilenimina al 1,0% durante 2 horas) y se aclaran 2 veces con 5 ml de tampón de unión frío sin ASB. Se mide la radioactividad unida restante mediante recuento gamma. Para estimar $V_{\max}$, K_d y K_i , se analizan los resultados de los experimentos de unión usando el programa informático SigmaPlot (SPSS Science, Chicago, IL). La afinidad de unión para los compuestos de la invención, expresada como un valor K_i , varía de aproximadamente 0,1 nanomolar a aproximadamente 10 micromolar. Los compuestos más preferidos de la invención tienen una K_i de menos de 100 nanomolar y una selectividad de unión de más de 100 veces mayor en relación con otros receptores acoplados a proteínas G, incluyendo los receptores NPY₅ y FLC_{1i}.

C. *Análisis in vivo: privación de alimentos*

Sujetos. Se usan ratas Sprague-Dawley macho experimentadas y sin experiencia experimental (Sasco, St. Louis, MO) que pesan 210-300 g al comienzo del experimento. Los animales son almacenados de tres en tres en jaulas colgantes de acero inoxidable en una instalación para animales con la temperatura (22°C $\pm$ 2) y la humedad (HR del 40-70%) controladas con un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas. El alimento (comida para ratas estándar, PMI Feeds Inc., #5012) y el agua están disponibles a voluntad.

Aparatos. Los datos de consumo son recogidos mientras que los animales están almacenados en jaulas metabólicas Nalgene (modelo #650-0100). Cada jaula está compuesta de subunidades fabricadas de polimetilpentano (PMP) claro, policarbonato (PC) o acero inoxidable (AI). Todas las partes se desmontan para una recogida de datos rápida y precisa, y para su limpieza. Todo el plástico en forma de cilindro y la jaula de AI descansan sobre una base de AI y albergan un animal.

El animal está contenido en una unidad de cámara superior (CS) redonda (12 cm de altura y 20 cm de diámetro) y descansa sobre un suelo de AI. Hay dos subunidades unidas a la cámara superior. La primera unidad está constituida por una cámara de alimentación de AI (10 cm de longitud, 5 cm de altura y 5 cm de ancho) con una gaveta de alimentación de la CS en el fondo. La gaveta de alimentación tiene dos compartimentos: un compartimento de almacenamiento de alimento con la capacidad de aproximadamente 50 g de comida para ratas pulverizada y un compartimento de vertido de alimento. Se permite el acceso del animal a la comida pulverizada por una abertura en el suelo de AI de la cámara de alimentación. El suelo de la cámara de alimentación no permite el acceso al alimento depositado en el compartimento de vertido.

La segunda unidad incluye un soporte para una botella de agua, una botella de agua de PC (capacidad de 100 ml) y un tubo de recogida de vertido de agua graduado. El soporte de la botella de agua canaliza todo el agua vertida en el tubo de recogida de vertido de agua.

La cámara inferior está constituida por un cono de separación de PMP, un embudo de recogida de PMP, un tubo de recogida de fluidos (orina) de PMP, un tubo de recogida de sólidos (heces) de PMP. El cono de separación está acoplado en la parte superior del embudo de recogida, que, a su vez, está acoplado al fondo de la cámara superior. La orina pasa por el cono de separación por las paredes del embudo de recogida y se introduce en el tubo de recogida de orina. El cono de separación también separa las heces y las canaliza en el tubo de recogida de heces.

El consumo de alimento, el consumo de agua y el peso corporal pueden ser medidos con una escala avanzada portátil de Ohaus (exactitud de $\pm$ 0,1 g).

Procedimiento. Antes del día de la prueba, los animales son habituados al aparato de prueba colocando cada animal en una jaula metabólica durante 1 hora. El día del experimento, los animales que han sido privados de alimento la noche anterior son pesados y asignados a los grupos de tratamiento. Las asignaciones son realizadas usando un procedimiento cuasi-aleatorio utilizando los pesos corporales para garantizar que los grupos de tratamiento tienen un peso corporal medio similar. Entonces se administra a los animales bien vehículo (metilcelulosa al 0,5%) o fármaco (un compuesto de la invención). En ese momento, se llena la gaveta de alimentación con comida pulverizada, se llena la botella de agua y se pesan los tubos de recogida de orina y de heces vacíos. Dos horas después del tratamiento con el fármaco, se pesa cada animal y se coloca en una jaula metabólica. Tras una sesión de prueba de una hora, se retiran los animales y se obtiene el peso corporal. Entonces se pesan los recipientes de alimento y agua, y se registran los datos de consumo de alimento y agua.

Fármacos. Se administra oralmente (PO) fármaco suspendido en vehículo o vehículo solo como control usando un tubo de alimentación forzada conectado a una jeringa de 3 ó 5 ml a un volumen de 10 ml/kg. Se elabora fármaco en una suspensión homogénea agitando y sometiendo a ultrasonidos durante al menos 1 hora antes de la dosificación.

Análisis estadísticos. Se obtienen las medias y los errores estándar de la media (EEM) para el consumo de alimento, el consumo de agua y la variación del peso corporal. Se usa un análisis de varianza de un factor usando Systat (5.2.1) para analizar las diferencias entre los grupos. Se define un efecto significativo como el que tiene un valor p de $<0,05$.

Se definen los siguientes parámetros: la variación del peso corporal es la diferencia entre el peso corporal del animal inmediatamente antes de su colocación en la jaula metabólica y su peso corporal al final de una sesión de prueba de una hora. El consumo de alimento es la diferencia entre el peso de la gaveta de alimento antes de la prueba y el peso tras una sesión de prueba de 1 hora. El consumo de agua es la diferencia entre el peso de la botella de agua antes de la prueba y el peso tras una sesión de prueba de 1 hora. Los compuestos preferidos de la invención reducen la ingesta de alimento y la ganancia de peso corporal, preferiblemente, en un grado estadísticamente significativo según lo determinado mediante un análisis paramétrico estándar tal como un test de t de Student.

Ejemplo 95

Ensayo para la actividad de unión de los receptores del FLC

Según lo tratado anteriormente, el siguiente ensayo está definido en la presente memoria como un ensayo de unión de los receptores del FLC *in vitro* estándar. Se puede usar el ensayo para demostrar la actividad de unión del receptor FLC₁. La unión de los receptores del FLC se realiza usando una versión modificada del ensayo descrito por Grigoriadis y De Souza (*Methods in Neurosciences*. Vol. 5, 1991). Se cultivan células de neuroblastoma humano IMR-32, una línea celular que expresa de forma natural el receptor FLC₁, hasta la confluencia en DMEM que contiene FBS.

Para preparar membranas que contienen receptor, las células son homogeneizadas en tampón de lavado (Tris HCl 50 mM; MgCl₂ 10 mM; EGTA 2 mM; pH 7,4) y centrifugadas a 48.000 xg durante 10 min a 4°C. Se vuelve a suspender la pella en tampón de lavado y se realizan dos veces más las etapas de homogenización y centrifugación.

Se vuelven a suspender las pellas de membrana que contienen receptores del FLC en tampón de Tris 50 mM, pH 7,7, que contiene MgCl₂ 10 mM y EDTA 2 mM, y se centrifugan durante 10 min a 48.000 xg. Se vuelven a lavar las membranas y se llevan hasta una concentración final de 1.500 mg/ml en tampón de unión (tampón de Tris anterior con ASB al 0,1%, bacitracina 15 mM y 0,01 mg/ml de aprotinina). Para el ensayo de unión, se añaden 100 ml de preparación de membrana a placas de microtubos de 96 pozos que contienen 100 ml de ¹²⁵I-FLC (SA 2.200 Ci/mmol; concentración final de 100 pM) y 50 ml de compuesto de prueba. La unión es llevada a cabo a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se cosechan las placas en un cosechador celular de 96 pozos Brandel y se realiza el recuento de los filtros para emisiones gamma en un contador por centelleo de líquidos de placas beta Wallac 1205. La unión inespecífica se define por FLC frío 1 mM. Se calculan los valores de CI₅₀ con el programa de ajuste de curvas no lineales RS/1 (BNN Software Products Corp., Cambridge, MA). La afinidad de unión para un compuesto de fórmula I expresada como un valor de CI₅₀ varía generalmente de aproximadamente 0,5 nanomolar a aproximadamente 10 micromolar.

Ejemplo 96

Preparación de compuestos de sonda radiomarcada de la invención

Los compuestos de la invención son preparados como sondas radiomarcadas llevando a cabo su síntesis usando precursores que comprenden al menos un átomo que sea un radioisótopo. El radioisótopo se selecciona preferiblemente de al menos uno entre carbono (preferiblemente ¹⁴C), hidrógeno (preferiblemente, ³H), azufre (preferiblemente, ³⁵S) o yodo (preferiblemente ¹²⁵I). Tales sondas radiomarcadas son sintetizadas convenientemente por un proveedor de radioisótopos especializado en la síntesis a medida de compuestos de sonda radiomarcada. Tales proveedores incluyen Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Andover, MA; SRI International, Menlo Park, CA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS;

Ejemplo 97

Preparación de compuestos de sonda radiomarcada de la invención

Los compuestos de la invención son preparados como sondas radiomarcadas llevando a cabo su síntesis usando precursores que comprenden al menos un átomo que sea un radioisótopo. El radioisótopo se selecciona preferiblemente de al menos uno entre carbono (preferiblemente ¹⁴C), hidrógeno (preferiblemente, ³H), azufre (preferiblemente, ³⁵S) o yodo (preferiblemente ¹²⁵I). Tales sondas radiomarcadas son sintetizadas convenientemente por un proveedor de radioisótopos especializado en la síntesis a medida de compuestos de sonda radiomarcada. Tales proveedores incluyen Amersham Corporation, Arlington Heights, IL; Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Andover, MA; SRI International, Menlo Park, CA; Wizard Laboratories, West Sacramento, CA; ChemSyn Laboratories, Lexena, KS; American Radiolabeled Chemicals, Inc., St. Louis, MO; y Moravsek Biochemicals Inc., Brea CA.

Los compuestos de sonda marcada con tritio también son convenientemente preparados mediante intercambio catalizado por platino en ácido acético valorado, intercambio catalizado por ácidos en ácido trifluoroacético valorado o intercambio catalizado por compuestos heterogéneos con gas de tritio. Tales preparaciones también son llevadas a cabo convenientemente como un radiomarcado a medida por cualquiera de los proveedores enumerados en el párrafo anterior usando el compuesto de la invención como sustrato. Además, se pueden someter ciertos precursores a intercambio de tritio-halógeno con gas de tritio, reducción con gas de tritio de enlaces insaturados o reducción usando borotritiuro de sodio, según proceda.

Ejemplo 98

Autorradiografía de receptores

5 La autorradiografía de receptores (mapeado de receptores) es llevada a cabo *in vitro* según lo descrito por Kuhar en los apartados 8.1.1 a 8.1.9 de “Current Protocols in Pharmacology” (1998) John Wiley & Sons, Nueva York, usando los compuestos radiomarcados de la invención preparados según lo descrito en el ejemplo anterior.

10 La invención, así como el modo y el procedimiento de fabricación y uso, están ahora descritos en términos tan completos, claros, concisos y precisos como para permitir a cualquier persona experta en la técnica a la que pertenecen realizar y usar los mismos. Se entenderá que lo anterior describe las realizaciones preferidas de la presente invención y que se pueden hacer modificaciones en las mismas sin apartarse del alcance de la presente invención según lo expuesto en las reivindicaciones. Con el fin de señalar particularmente y reivindicar con claridad el presente contenido considerado como invención, las siguientes reivindicaciones concluyen esta memoria.

15

20

25

30

35

40

45

50

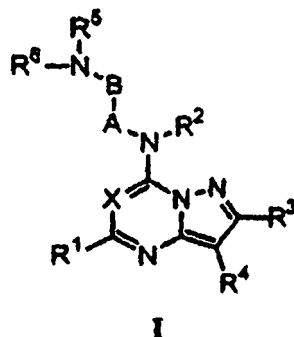
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en el que el compuesto muestra una K_i de 5 micromolar o menor en un ensayo de unión para receptores del NPY, y

X es N o CR^{14} ;

R^1 se selecciona entre H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10})) alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), ciano, halo, haloalquilo(C_{1-6}), OR^7 , alquil(C_{1-6})- OR^7 , cianoalquilo(C_{1-6}), NR^8R^9 y alquil(C_{1-6})- NR^8R^9 ;

R^2 es H, alquilo(C_{1-6}) que forma opcionalmente un aminocarbociclo(C_{3-6}) o un aminoheterociclo(C_{2-5}) con A o B, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por R^7 ,

cicloalquilo(C_{3-10}) o

(cicloalquil(C_{3-10})) alquilo(C_{1-6}); o

R^2 y R^6 forman conjuntamente con los 2 átomos de nitrógeno a los que están enlazados un aminoheterociclo (C_{2-5}) opcionalmente sustituido por R^7 ;

A es $(CH_2)_m$, siendo m igual a 1, 2 ó 3, y estando opcionalmente mono- o di-sustituido en cada átomo de carbono por alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), ciano, halógeno, haloalquilo(C_{1-6}), OR^7 , alquil(C_{1-6})- OR^7 , cianoalquilo(C_{1-6}), NR^8R^9 o alquil(C_{1-6})- NR^8R^9 , o

A y B forman conjuntamente un carbociclo(C_{3-6}) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R^7 , o

A y R^2 forman conjuntamente un aminocarbociclo(C_{3-6}) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R^7 ;

B es $(CH_2)_n$, siendo n igual a 0, 1, 2 ó 3, y estando opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por alquilo (C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), ciano, halógeno, haloalquilo(C_{1-6}), OR^7 , alquil(C_{1-6})- OR^7 , cianoalquilo(C_{1-6}), NR^8R^9 o alquil(C_{1-6})- NR^8R^9 , o

B y R^7 forman conjuntamente un aminocarbociclo(C_{3-6}) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R^7 , o

B y R^6 forman conjuntamente un aminocarbociclo(C_{3-6}) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R^7 ;

R^3 se selecciona entre H, alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10})) alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{2-6}), alquinilo(C_{2-6}), ciano, halo, haloalquilo(C_{1-6}), OR^7 , alquil(C_{1-6})- OR^7 , cianoalquilo(C_{1-6}), NR^8R^9 y alquil(C_{1-6})- NR^8R^9 ;

R^4 se selecciona entre arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre alquilo(C_{1-6}), cicloalquilo(C_{3-10}), cicloalquenilo(C_{3-10}), (cicloalquil(C_{3-10}))alquilo(C_{1-6}), alquenilo(C_{1-6}), alquinilo(C_{1-6}), halógeno, haloalquilo(C_{1-6}), trifluorometil-sulfonilo, OR^7 , alquil(C_{1-6})- OR^7 , NR^8R^9 , alquil(C_{1-6})- NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, alquil(C_{1-6})- $CONR^8R^9$, $COOR^7$, al-

ES 2 277 855 T3

quil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), con la condición de que al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol esté sustituida;

- 5 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆) y alquinilo(C₂₋₆);
- 10 R⁷ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₁₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), haloalquilo(C₁₋₃) o heterocicloalquilo, alquilsulfonilo(C₁₋₈), arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcanoilo(C₁₋₈), aroilo, heteroaroi-
lo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆), cada uno de los cuales está opcionalmente susti-
tuido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre halógeno, haloalquilo
(C₁₋₆), OR¹³, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-OR¹³, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, COOR¹³, CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R¹³, con
la condición de que para SO₂R¹³, R¹³ no puede ser H;
- 15 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), alqueni-
lo(C₂₋₆), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), alquinilo(C₂₋₆), heterocicloalquilo, alcanoilo(C₁₋₈), aroilo, heteroaroi-
lo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆), o R⁸ y R⁹, tomados conjuntamente, pueden formar un
aminocarbociclo(C₃₋₆) o un aminoheterociclo(C₂₋₅), cada uno opcionalmente sustituido en cada ocurrencia
20 por alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), haloalquilo(C₁₋₃)
o heterocicloalquilo, alquilsulfonilo(C₁₋₈), arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcanoilo(C₁₋₈), aroilo, heteroaroi-
lo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆);
- R¹¹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆);
- 25 R¹² se selecciona entre H, arilo, heteroarilo, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), op-
cionalmente sustituido por OR⁷, NR⁸R⁹, aminocarbociclo(C₃₋₆) o aminoheterociclo(C₂₋₅);
- 30 R¹³ se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil
(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), haloalquilo(C₁₋₆), con la condición de que cuando R⁷ sea
SO₂R¹³, R¹³ no puede ser H; y
- 35 R¹⁴ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), halo
o CN, con la condición de que cuando R₁ sea Me, R₃ sea Me, R₄ sea 2,4-Me₂-Ph, R₂ sea H, A sea CH(Me), B
sea (CH₂)₃, y R₅ y R₆ sean Et, X no sea N;
- “Cicloalquilo” o “cicloalquilo(C₃₋₁₀)” pretende significar grupos alquilo que tienen 3-10 átomos de carbono que
forman un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico;
- 40 “Alquenilo(C₂₋₆)” pretende significar cadenas de hidrocarburo que tienen de 2 a 6 carbonos en una disposición
lineal o ramificada y que contienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en
cualquier punto estable de la cadena;
- “cicloalquenilo” o “cicloalquenilo(C₃₋₁₀)” pretende significar grupos alquilo que tienen 3-10 átomos de carbono
que forman un sistema de anillos mono-, bi- o policíclico y que contienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono
45 insaturados que pueden ocurrir en cualquier punto estable del anillo;
- “Alquinilo(C₂₋₆)” pretende significar cadenas de hidrocarburo que tienen de 2 a 6 carbonos en una disposición
lineal o ramificada y que contienen uno o más enlaces triples carbono-carbono insaturados que pueden ocurrir en
cualquier punto estable de la cadena;
- 50 “Arilalquilo(C₁₋₆)” o “heteroarilalquilo(C₁₋₆)” pretende significar un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada
que tiene 1-6 átomos de carbono y está sustituido en uno de los átomos de carbono por un anillo arilo o heteroarilo
opcionalmente sustituido;
- 55 “Alcanoilo(C₂₋₈)” pretende significar un grupo acilo con de 2 a 8 átomos de carbono en una disposición lineal,
ramificada o de cicloalquilo(C₃₋₁₀), opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes independientemente seleccionados
en cada ocurrencia entre halógeno, trifluorometilo, OR⁷, NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, COOR⁷ o CN;
- 60 “Alquilsulfonilo(C₁₋₆)” pretende significar un grupo alquilsulfonilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en
una disposición lineal, ramificada o de (C₃₋₇).

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es N.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N; y

R¹ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀) o (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆).

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N;

R¹ es alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆); y

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆).

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N;

R¹ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀) o (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆);

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆); y

R⁵ es H.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N;

R¹ es alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆);

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆);

R⁴ es fenilo, alquilo(C₁₋₆) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida; y

R⁷, R⁸ y R⁹ son según lo definido para la reivindicación 1.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N;

R¹ es alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆);

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆);

R⁴ es fenilo, alquilo(C₁₋₆) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida; R⁵ es H; y

R⁶ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆).

8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N;

R¹ es alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆);

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆); y

ES 2 277 855 T3

R⁴ es fenilo, alquilo(C₁₋₆) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalqueno(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida; y

R⁶ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆).

9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es CH.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es CH; y

R¹ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀) o (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆).

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es CH;

R¹ es alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆); y

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆).

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N;

R¹ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀) o (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆);

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆); y

R⁵ es H.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N;

R¹ es alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆);

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆);

R⁴ es fenilo, alquilo(C₁₋₆) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalqueno(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida; y

R⁷, R⁸ y R⁹ son según lo definido para la reivindicación 1.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

X es N;

R¹ es alquilo(C₁₋₆);

R² es H o alquilo(C₁₋₆);

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆);

R⁴ es fenilo, alquilo(C₁₋₆) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalqueno(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, al-

ES 2 277 855 T3

quilo(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquilo(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquilo(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquilo(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida;

5 R⁵ es H; y

R⁶ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀) o (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆).

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

10

X es N;

R¹ es alquilo(C₁₋₆);

15

R² es H o alquilo(C₁₋₆);

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆); y

20

R⁴ es fenilo, alquilo(C₁₋₆) mono-, di- o trisustituido, cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalqueno(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alqueno(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquilo(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquilo(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquilo(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquilo(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquilo(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), estando al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol sustituida; y

25

R⁶ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆).

16. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1, en el que R⁵ es hidrógeno.

30

17. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1, en el que R⁴ se selecciona entre arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), CN, alquilsulfonilo, OR⁷, NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, COOR⁷, SO₂NR⁸R⁹, COR⁷, SO₂R⁷.

35

18. Un compuesto según lo reivindicado en la reivindicación 1, en el que R⁴ se selecciona entre arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), heterocicloalquilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, alqueno(C₁₋₆), alquino(C₁₋₆), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, alquilo(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, alquilo(C₁₋₆)-CN, alquilo(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, alquilo(C₁₋₄)-OR⁷, alquilo(C₁₋₆)-COOR⁷, y está opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados en cada ocurrencia entre alquilo(C₁₋₆), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquilo(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquilo(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquilo(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquilo(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquilo(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷.

40

19. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que

45

X es N, CH;

R¹ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀) o (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆);

R² es H;

50

R³ es alquilo(C₁₋₆), trifluorometilo o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₆).

R⁴ es fenilo, alquilo(C₁₋₆) mono-, di- o tri-sustituido, halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷;

55

R⁵ es H;

R⁷ es metilo, etilo, isopropilo, propilo.

20. Un compuesto según la reivindicación 18, en el que R¹⁴ es H o alquilo(C₁₋₄).

60

21. Un compuesto según la reivindicación 20, en el que

R² es H; R⁶ es H;

65

X es N, CH;

A es CH₂, opcionalmente sustituido por uno o dos entre los siguientes: F, CF₃ o metilo, etilo, isopropilo;

ES 2 277 855 T3

B es CH₂, opcionalmente sustituido por uno o dos entre los siguientes: F, CF₃ o metilo, etilo, isopropilo;

22. Un compuesto según la reivindicación 21, en el que

5 R⁵ es alquilo(C₁₋₇), cicloalquilo(C₁₋₆) o (alquil(C₁₋₆)-O)alquilo(C₁₋₂).

A, B es CH₂.

23. Un compuesto según la reivindicación 21 en el que R⁴ se selecciona entre arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), heterocicloalquilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, alqueno(C₁₋₆), alquino(C₁₋₆), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CN, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₄)-OR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, y está opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados en cada ocurrencia entre alquilo(C₁₋₆), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquilo(C₁₋₆).

24. Un compuesto según la reivindicación 23 en el que

20 R⁴ es fenilo sustituido por acetileno, ciclopentenilo, ciclohexenilo, alquil(C₁₋₄)-OR⁷, alqueno(C₁₋₃), y está opcionalmente sustituido por 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados en cada ocurrencia entre metilo; F, Cl; CF₃, OR⁷;

R⁷ es H, metilo, etilo.

25. Un compuesto de la reivindicación 1: estructura *N*-ciclohexil-*N'*-[3-(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclohexil-*N'*-[8-(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-2,7-dimetil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclohexil-*N'*-[2,7-dimetil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclohexil-*N'*-[2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclopentil-*N'*-[2,5-dimetil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclopentil-*N'*-[2,7-dimetil-8-(2,4,6-trimetil-fenil)-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]etan-1,2-diamina; *N*-ciclopentil-*N'*-[8-(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-2,7-dimetil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]etan-1,2-diamina; *N*-ciclopentil-*N'*-[3-(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclohexil-*N'*-[3-(2,6-dicloro-4-etinil-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclopentil-*N'*-[3-(2,6-dicloro-4-etinil-1-enil-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclopentil-*N'*-[3-(2,6-dicloro-4-ciclopent-1-enil-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclohexil-*N'*-[3-(2,6-dicloro-4-ciclopent-1-enil-fenil)-2,5-dimetil-pirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il]-etan-1,2-diamina; *N*-ciclohexil-*N'*-[8-(2,6-dicloro-4-ciclopent-1-enil-fenil)-2,7-dimetil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]etan-1,2-diamina; *N*-ciclohexil-*N'*-[8-(2,6-dicloro-4-propenil-fenil)-2,7-dimetil-pirazolo[1,5-*a*][1,3,5]triazin-4-il]etan-1,2-diamina.

26. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, mostrando el compuesto una afinidad 20 veces mayor por el receptor NPY₁ en un ensayo de unión para receptores del NPY que por el receptor FLC₁ en un ensayo de unión para el receptor FLC₁.

27. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-25, mostrando el compuesto una afinidad 100 veces mayor por el receptor NPY₁ en un ensayo de unión para el receptor NPY₁ que por el receptor FLC₁ en un ensayo de unión para el receptor FLC₁.

28. Uso de un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos de la alimentación y trastornos cardiovasculares.

29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-25 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. Una composición farmacéutica envasada que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 29 en un recipiente y que comprende las instrucciones para el uso de la composición destinada a tratar un paciente que padece un trastorno de alimentación o hipertensión.

31. Un procedimiento para localizar receptores del NPY en muestras de cortes de tejido que comprende: poner en contacto con una muestra de tejido un compuesto marcado detectablemente de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en condiciones que permiten la unión del compuesto a la muestra de tejido; lavar la muestra de tejido para eliminar el compuesto no unido; y detectar el compuesto unido.

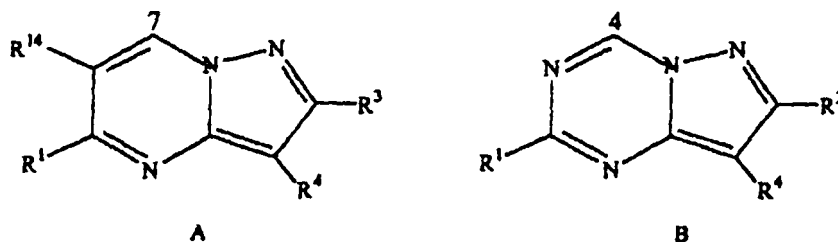
32. El procedimiento de la reivindicación 31, en el que el compuesto está radiomarcado.

33. Un procedimiento de inhibición de la unión *in vitro* del NPY al receptor NPY₁, comprendiendo el procedimiento poner en contacto, en presencia de NPY, una solución que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 con células que expresan el receptor NPY₁, estando el compuesto presente en la solución a una concentración suficiente para reducir los niveles de unión del NPY a células que expresan el receptor NPY₁ *in vitro*.

34. Un procedimiento para alterar *in vitro* la actividad de transducción de señales de un receptor NPY₁ de la superficie celular, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto células que expresan tal receptor con una solución que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-25, estando el compuesto presente en la solución a una concentración suficiente para reducir los niveles de unión del NPY a células que expresan el receptor NPY₁ *in vitro*.

35. Uso de un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-25, para la preparación de una composición destinada al tratamiento de la bulimia nerviosa o la obesidad.

36. Un procedimiento de conversión de un núcleo heterocíclico A o un núcleo heterocíclico B.



en un compuesto que muestre una K_i de 5 micromolar o menor en un ensayo de unión para los receptores del NPY, en el que

R¹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halo, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ y alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹;

R³ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halo, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ y alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹;

R⁴ se selecciona entre arilo o heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₁₋₆), halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), trifluorometilsulfonilo, OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-CONR⁸R⁹, COOR⁷, alquil(C₁₋₆)-COOR⁷, CN, alquil(C₁₋₆)-CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R⁷, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y 3-, 4- o 5-(2-oxo-1,3-oxazolidinilo), con la condición de que al menos una de las posiciones *orto* o *para* al punto de unión del anillo arilo o heteroarilo con el pirazol esté sustituida;

R¹⁴ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), halo o CN;

mediante la sustitución de la posición 7 del núcleo heterocíclico A o la posición 4 del núcleo heterocíclico B por un grupo diamino -N[R²]-A-B-N[R⁶]-R⁵

en el que

R² es H, alquilo(C₁₋₆) que forma opcionalmente un aminocarbociclo(C₃₋₆) o un aminoheterociclo(C₂₋₅) con A o B, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por R⁷,

cicloalquilo(C₃₋₁₀) o

(cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆); o

R² y R⁶ forman conjuntamente con los 2 átomos de nitrógeno a los que están enlazados un aminoheterociclo (C₂₋₅) opcionalmente sustituido por R⁷;

A es (CH₂)_m, siendo m igual a 1, 2 ó 3, y estando opcionalmente mono- o di-sustituido en cada átomo de carbono por alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₁₋₆), alquinilo(C₁₋₆), ciano, halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ o alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, o

A y B forman conjuntamente un carbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷, o

ES 2 277 855 T3

A y R² forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷;

B es (CH₂)_n, siendo n igual a 0, 1, 2 ó 3, y estando opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por alquilo (C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), ciano, halógeno, haloalquilo(C₁₋₆), OR⁷, alquil(C₁₋₆)-OR⁷, cianoalquilo(C₁₋₆), NR⁸R⁹ o alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, o

B y R² forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷, o

B y R⁶ forman conjuntamente un aminocarbociclo(C₃₋₆) que está opcionalmente sustituido en cada átomo de carbono por R⁷;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆) y alquinilo(C₂₋₆);

R⁷ es H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₁₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), haloalquilo(C₁₋₃) o heterocicloalquilo, alquilsulfonilo(C₁₋₈), arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcanoilo(C₁₋₈), aroilo, heteroaroi- lo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆), cada uno de los cuales está opcionalmente susti- tuido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente en cada ocurrencia entre halógeno, haloalquilo (C₁₋₆), OR¹³, NR⁸R⁹, alquil(C₁₋₆)-OR¹³, alquil(C₁₋₆)-NR⁸R⁹, CONR⁸R⁹, COOR¹³, CN, SO₂NR⁸R⁹, SO₂R¹³, con la condición de que para SO₂R⁷, R⁷ no puede ser H;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), alqueni- lo(C₂₋₆), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), alquinilo(C₂₋₆), heterocicloalquilo, alcanoilo(C₁₋₈), aroilo, heteroaroi- lo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆), o R⁸ y R⁹, tomados conjuntamente, pueden formar un aminocarbociclo(C₃₋₆) o un aminoheterociclo(C₂₋₅), cada uno opcionalmente sustituido en cada ocurrencia por alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), cicloalquenilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), haloalquilo(C₁₋₃) o heterocicloalquilo, alquilsulfonilo(C₁₋₈), arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcanoilo(C₁₋₈), aroilo, heteroaroi- lo, arilo, heteroarilo, arilalquilo(C₁₋₆) o heteroarilalquilo(C₁₋₆);

R¹¹ se selecciona entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀)) alquilo(C₁₋₆);

R¹² se selecciona entre H, arilo, heteroarilo, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil(C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), op- cionalmente sustituido por OR⁷, NR⁸R⁹, aminocarbociclo(C₃₋₆) o aminoheterociclo(C₂₋₅); y

R¹³ se selecciona independientemente en cada ocurrencia entre H, alquilo(C₁₋₆), cicloalquilo(C₃₋₁₀), (cicloalquil (C₃₋₁₀))alquilo(C₁₋₆), alquenilo(C₂₋₆), alquinilo(C₂₋₆), haloalquilo(C₁₋₆), con la condición de que cuando R⁷ es SO₂R¹³, R¹³ no puede ser H.

37. Una composición de combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende: (1) un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; y (b) un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agonista β₃, un tiro- mimético, un agente modificador del comportamiento alimentario o un antagonista del NPY; y un vehículo, diluyente farmacéutico.

38. Un equipo que comprende: (1) un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de cual- quiera de las reivindicaciones 1-25, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho com- puesto o de dicho profármaco; (b) un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un agonista β₃, un tiro- mimético, un agente modificador del comportamiento alimentario o un antagonista del NPY; y un vehículo, diluyente farmacéutico; y (c) medios para contener dichas primera y segunda forma de dosificación unitaria, resultando las cantidades del primer y segundo compuesto en un efecto terapéutico.

39. Una composición de combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende: (1) un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco; (b) un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un inhibidor de la aldosa-reductasa; un inhibidor de la glicogen-fosforilasa, un inhibidor de la sorbitol-deshidrogenasa, insulina, metformina, acarbosa, una tiazolidindiona, una glitazone rezulin, troglitalazona, una sulfonilurea, glipazida, gliburide o clorpropamida; (c) un vehículo o diluyente farmacéutico.

40. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo definido en cualquiera de las reivin- dicaciones 1-25, para el tratamiento de trastornos o estados patológicos causados por trastornos de la alimentación, de obesidad, bulimia nerviosa, diabetes, dislipidemia, hipertensión, pérdida de memoria, ataques epilépticos, migra- ña, trastornos del sueño, dolor, trastornos sexuales/reproductivos, depresión, ansiedad, hemorragia cerebral, shock, insuficiencia cardíaca congestiva, congestión nasal o diarrea.

ES 2 277 855 T3

41. Uso de un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la unión del NPY a un receptor NPY_1 .

5 42. Uso de un compuesto según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1-25 para la preparación de un medicamento destinado a alterar la actividad de transducción de señales de un receptor NPY_1 de la superficie celular.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65