



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 345 921**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/10 (2006.01)	C07D 207/30 (2006.01)
C07D 233/54 (2006.01)	A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **00919636 .1**

(96) Fecha de presentación : **24.03.2000**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1173169**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.01.2002**

(54) Título: **Pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles sustituidos con arilo y su uso.**

(30) Prioridad: **26.03.1999 US 126553 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2010

(73) Titular/es: **Euro-Celtique S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

(72) Inventor/es: **Hogenkamp, Derk, J.;**
Upasani, Ravindra y
Nguyen, Phong

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles sustituidos con arilo y su uso.

5 **Campo de la invención**

Esta invención pertenece al campo de la química médica. En particular, la invención se refiere a pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles sustituidos con arilo, y al descubrimiento de que estos compuestos son anticonvulsivos y actúan como bloqueantes de los canales de sodio (Na^+).

10 **Antecedentes de la técnica relacionada**

Se ha demostrado que varias clases de fármacos terapéuticamente útiles, incluyendo anestésicos locales tales como lidocaína y bupivacaína, antiarrítmicos tales como propafenona y amiodarona, y anticonvulsivos tales como lamotrigina, fenitoína y carbamazepina, comparten un mecanismo de acción común mediante bloqueo o modulación de la actividad del canal de Na^+ (Catterall, W. A., Trends Pharmacol. Sci. 8: 57-65 (1987)). Se cree que cada uno de estos agentes actúa interfiriendo la rápida afluencia de iones Na^+ .

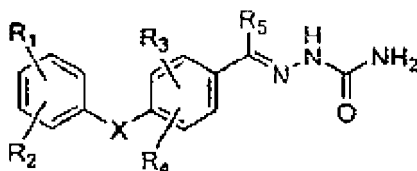
Recientemente, se ha demostrado que otros bloqueantes de los canales de Na^+ tales como BW619C89 y lifarizina, son neuroprotectores en modelos animales de la isquemia general y focal y en la actualidad se encuentran en ensayos clínicos (Graham *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 269: 854-859 (1994); Brown *et al.*, British J. Pharmacol. 115: 1425-1432 (1995)).

La actividad neuroprotectora de los bloqueantes de los canales de Na^+ es debida a su eficacia para disminuir la concentración de glutamato extracelular durante la isquemia mediante la inhibición de la liberación de este aminoácido excitotóxico neurotransmisor. Los estudios han demostrado que a diferencia de los antagonistas del receptor de glutamato, los bloqueantes de los canales de Na^+ evitan el daño hipóxico a la sustancia blanca de los mamíferos (Stys *et al.*, J. Neurosci. 12: 430-439 (1992)). Por lo tanto, pueden ofrecer ventajas para tratar ciertos tipos de ictus o traumatismos neuronales en los que el daño a los tractos de sustancia blanca es importante.

Otro ejemplo de uso clínico de un bloqueante de los canales de Na^+ es riluzol. Se ha demostrado que este fármaco prolonga la supervivencia en un subconjunto de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) (Bensim *et al.*, New Engl. J. Med. 330: 585-591 (1994)) y ha sido aprobado posteriormente por la FDA para el tratamiento de la ALS. En adición a los usos clínicos mencionados antes, la carbamazepina, la lidocaína y la fenitoína se utilizan ocasionalmente para tratar el dolor neuropático, tal como el de la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética y otras formas de daños nerviosos (Tailor and Meldrum, Trends Pharmacol. Sci. 16: 309-316 (1995)), y la carbamazepina y la lamotrigina se han utilizado para el tratamiento de la depresión maniaca (Denicott *et al.*, J. Clin. Psychiatry 55: 70-76 (1994)). Además, basándose en una serie de similitudes entre dolor crónico y tinnitus (Moller, A. R. Am. J. Otol. 18: 577-585 (1997); Tonndorf, J. Hear. Res. 28: 271-275 (1987)) se ha propuesto que el tinnitus sea considerado como una forma de sensación de dolor crónico (Simpson, J. J. and Davies, E. W. Tip. 20: 12-18 (1999)). De hecho se ha demostrado que la lignocaína y la carbamazepina son eficaces en el tratamiento del tinnitus (Majumdar, B. *et al.* Clin. Otolaryngol. 8: 175-180 (1983); Donaldson, I. Laryngol. Otol. 95: 947-951 (1981)).

Se ha establecido que hay al menos cinco o seis sitios en los canales de Na^+ sensibles al voltaje que unen específicamente neurotoxinas (Catterall, W. A., Science 242: 50-61 (1988)). Estudios posteriores han revelado que los antiarrítmicos, anticonvulsivos y anestésicos locales terapéuticos cuyas acciones están mediadas por los canales de Na^+ , ejercen su acción interactuando con el lado intracelular del canal de Na^+ e inhibiendo alostéricamente la interacción con el sitio 2 del receptor de neurotoxina (Catterall, W. A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 10: 15-43 (1980)).

La solicitud internacional PCT publicada W096/40628 describe semicarbazonas representadas por la siguiente fórmula:

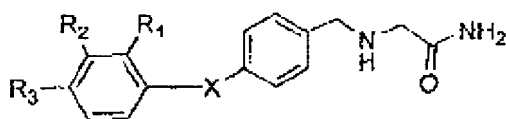


en la que R_1 - R_4 son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{3-9} , ciano, alcoxi C_{1-9} , o ariloxi C_{6-10} ; R_5 es hidrógeno, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{3-9} , o arilo C_{6-10} ; y X es oxígeno o azufre. Se describe que los compuestos son útiles como anticonvulsivos.

Dimmock *et al.*, (J. Med. Chem. 39: 3984-3997 (1996)) describen (ariloxi)aril-semicarbazonas que presentan actividades anticonvulsivas cuando se administran intraperitonealmente a ratones u oralmente a ratas.

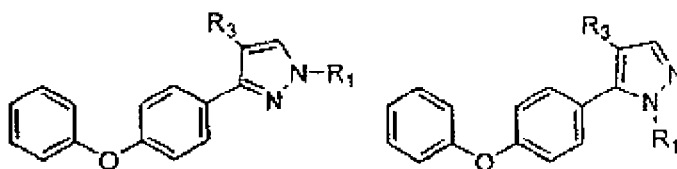
ES 2 345 921 T3

Pevarello *et al.*, (J. Med. Chem. 41: 579-590 (1998)) describen derivados de 2-[(arilalquil)amino]alcanamida representados por la siguiente fórmula:



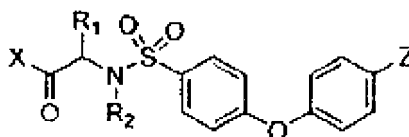
en la que R₁ es cloro, fluoro, trifluorometilo, R₂ es cloro, ciano, fluoro, metilo, nitro, metoxi y trifluorometilo, R₃ es cloro y fluoro y X es CH₂O, un enlace, CH₂, CH₂CH₂, CH₂S, CH₂NH, OCH₂, CH₂CH₂O, CH₂CH₂CH₂O, CH₂N(Me), NHCH₂, CONH y CH=CH. Se describe que los compuestos son útiles como anticonvulsivos debido a su actividad como bloqueantes de los canales de sodio.

La solicitud internacional PCT publicada WO 98/52940 describe pirazoles sustituidos de las siguientes fórmulas:



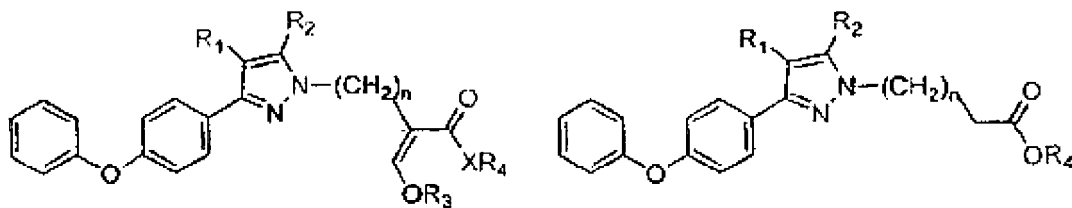
en las que R₁ es alquilsulfínilo, arilsulfínilo, alquilsulfonilo y acilo y R₃ se limita a piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, purinilo, maleimidas unidas a C y piridionas. Se describe que los compuestos son útiles como inhibidores de la quinasa p38.

La solicitud internacional PCT publicada WO 98/50348 describe sulfonamidas sustituidas de la siguiente fórmula:



en la que Z es un grupo heteroarilo. Se describe que los compuestos son inhibidores de la metaloproteinas.

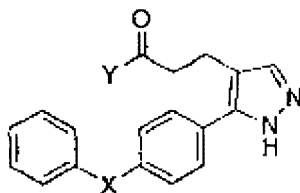
La solicitud de patente japonesa JP 10168063 (CA 129:91737) describe compuestos de las siguientes fórmulas:



Los compuestos se describen como microbicidas.

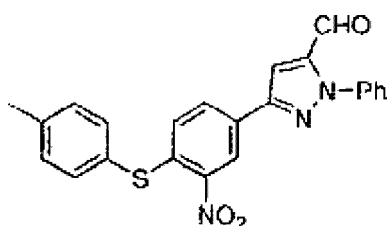
ES 2 345 921 T3

La solicitud de patente europea EP 446180 describe pirazoles sustituidos de la siguiente fórmula:

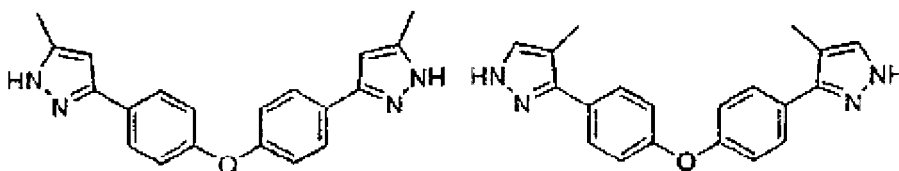


en la que X es oxígeno e Y es OC_2H_5 u OH. Se describen los compuestos como materiales de partida.

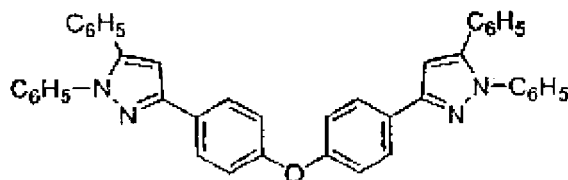
Radwan, S. M. (*Collect. Czech. Chem. Commun.* 57 (7): 1553-1558 (1992)) describe la síntesis del compuesto de la siguiente fórmula:



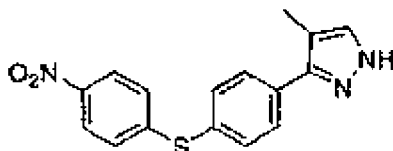
Korshak, K. K., et al., (*Polim. Sci. USSR* (Engl. Transl.) 6: 1087, 1196-1198 (1964) y *J. Polim. Sci. Part A 3*: 2425-2439 (1965)) describen la síntesis de los siguientes compuestos:



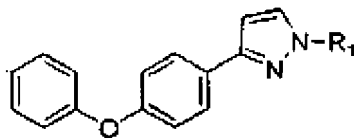
Stille et al., (*R Polim. Sci. Part A-1* 6: 2317-2330 (1968)) describen la síntesis del siguiente compuesto:



Szmant et al., (*J. Am. Chem. Soc.* 78: 4386-4389 (1956)) describen el siguiente compuesto:



Grandberg et al. (*J. Gen. Chem. USSR* (Engl. Transl) 30: 1404-1408 (1960)) describen la síntesis de 3-(4-fenoxifenil)pirazoles de la siguiente fórmula:

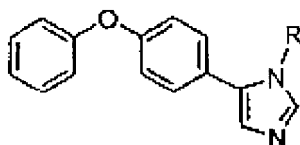


en la que R₁ es hidrógeno o C(O)NH₂. Con R₁ hidrógeno, se preparó también la sal picrato.

Los siguientes pirazoles son parte del directorio químico disponible (ACD):

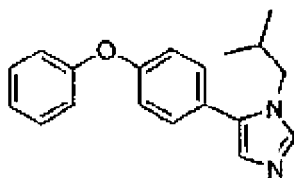
2-cloro-6-[4-(1H-pirazol-5-il)fenoxi]benzonitrilo; 2-cloro-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]benzonitrilo; 2-cloro-6-[4-[1-(4-clorobenzoi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]benzonitrilo; 2-[4-(1-acetil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-6-clorobenzonitrilo; 2-cloro-6-[4-[1-(4-clorofenil)sulfonil]-1H-pirazol-5-il]fenoxi]benzonitrilo; 2-cloro-6-[4-[1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]benzonitrilo; 2-cloro-6-[4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]fenoxi]benzonitrilo; 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol; 3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol; 3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazol; 3-[4-(feniltio)fenil]-1H-pirazol; 3-[4-(fenilsulfonil)fenil]-1H-pirazol; 5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol; N1-fenil-5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida; (4-clorofenil)[5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il]metanona; N1-(4-clorofenil)-5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida; [5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il](fenil)metanona; 3-(2-cloro-4[4-clorofenoxi])fenilpirazol; 1-fenilcarbamoil-3-(2-cloro-4[4-clorofenoxi])fenil pirazol; 3-(2-cloro-4[4-clorofenoxi])fenil-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirazol; 3-(2-cloro-4[4-clorofenoxil]fenil-1-(4-clorobenzoi)pirazol; 1-(4-clorobencenosulfonil-3-(2-cloro-4[4-clorofenoxi])fenilpirazol; 1-(2,4-diclorofenilsulfonil)-3-dimetilamino-4-(4-fenoxifenil)pirazol; N1-fenil-5-morfolino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida; 3-cloro-2-[5-[4-(feniltio)fenil]-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)-piridina y 2-cloro-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenoxi]benzonitrilo.

Yamada et al. describen en *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 56: 1943-1948 (1992) la síntesis de los compuestos de la siguiente fórmula:



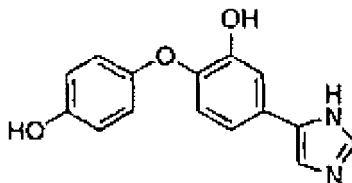
en la que R es H o Et. Los compuestos fueron inactivos como agentes decolorantes en semilleros de lechuga.

Kuwano et al. (*Agric. Biol. Chem.* 55: 2999-3004 (1991)) describen la síntesis del compuesto de la fórmula:

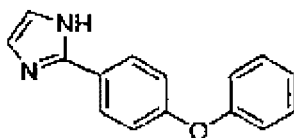


Se describe el compuesto como un insecticida.

Walquer et al. (*J. Chem. Soc.* 347-350 (1942)) describen el siguiente compuesto como su sal picrato



Schubert et al. (*J. Prakt. Chem.* 18 (No. 3-4): 192-202 (1962)) describen un compuesto de la fórmula:



La solicitud de patente europea No. 269238 describe 2-(4-fenoxifenil)-1H-imidazol-4,5-dicarbonitrilo y 5-ciano-2-(4-fenoxifenil)-1H-imidazol-4-carboxamida como reguladores del crecimiento de las plantas.

Los documentos WO 99/11627, JP 05287563, JP 59075257, **Todorova et al.** (*Tr. Nauchnoizsled. Khim.-Farm. Inst.* 10: 85-94 (1978)), y **Vodenicharov et al.** (*Dokl. Bolg. Akad. Nauk.* 31 (4): 441-444 (1978)) describen derivados de bencimidazol sustituidos.

Golanova et al. (*Zh. Org. Khim.* 29: 1319-1324 (1993)), **Ermikow et al.** (*Z. Obshch. Khim.* 58: 450-457 (1988)), y **Trofimov et al.** (*Khim. Geterotsikl. Soedin.* 4: 489-491 (1978)) describen 2-(4-fenoxifenil)-1H-pirrol. No se describe ni sugiere ningún uso farmacéutico.

El documento JP 07025849 describe un método para preparar 5-(4-fenoxifenil)-2-(trifluorometil)-1H-pirrol-3-carbonitrilo que se indica que es útil como intermedio para productos agroquímicos y farmacéuticos.

Korostova et al. (*Khim. Geterotsikl. Soedin.* 5: 609-613 (1992)) describen la síntesis de 2-[4-(feniltio)fenil]-1H-pirrol.

Anderson et al. (*J Med Chem.* 22: 977-980 (1979)) describen 1,2-dimetil-5-[4-(feniltio)]-1H-pirroles y 1,2-dimetil-5-[4-(fenilsulfonil)]-1H-pirroles sustituidos que tienen actividad antileucémica.

El documento WO 93/23374 describe la preparación de varios derivados de indol que se indica que tienen propiedades antiestrogénicas.

Dann et al. (*Liebigs Ann. Chem.* 3: 409-425 (1984)) describen varios derivados de indol que tienen actividad antimicrobiana.

Se ha publicado que la 2-[4-[3-(aminoiminometil)fenoxi]fenil]-1H-indol-6-carboximidamida tiene propiedades antihipertensivas, antitumorales, antifertilidad, antifúngicas y antibacterianas.

Los compuestos de la fórmula I no habían sido utilizados hasta ahora para tratar un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio en un mamífero.

Sumario de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere al descubrimiento de que los pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles sustituidos con arilo representados por la fórmula I son anticonvulsivos y actúan como bloqueantes de los canales de sodio (Na⁺).

Un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio en un mamífero que padece exceso de actividad de dichos canales se puede tratar mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I como se describe aquí.

La presente invención se dirige a un compuesto de la fórmula I para uso en el tratamiento del daño neuronal que sigue a la isquemia general y focal, y para el tratamiento o prevención de enfermedades neurodegenerativas, tales como esclerosis lateral amiotrófica (ALS), para el tratamiento de tinnitus, como depresores antimaniacos, como anestésicos

locales, como antiarrítmicos, como anticonvulsivos y para el tratamiento o prevención de la neuropatía diabética y para el tratamiento del dolor incluyendo tanto el dolor agudo como el dolor crónico y las jaquecas.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a los compuestos de la fórmula I para uso como bloqueantes de los canales de sodio.

Un tercer aspecto de la presente invención es proporcionar un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar la pérdida neuronal que sigue a la isquemia general y focal; para tratar, prevenir o mejorar el dolor incluyendo dolor agudo y crónico, y dolor neuropático; para tratar, prevenir o mejorar las convulsiones y las enfermedades neurodegenerativas; para tratar, prevenir o mejorar la depresión maníaca; para uso como anestésicos locales, como antiarrítmicos, y para el tratamiento del tinnitus. Muchos compuestos útiles en la presente invención no habían sido descritos hasta ahora. Por tanto, la presente invención se dirige también a nuevos pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles, sustituidos con arilo, de la fórmula I, y a una composición farmacéutica útil para tratar trastornos sensibles al bloqueo de los canales del ion sodio, que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I en mezcla con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención se dirige a compuestos de la fórmula I radiomarcados con ^3H y ^{14}C y a su uso como radioligandos para su sitio de unión en el canal de sodio.

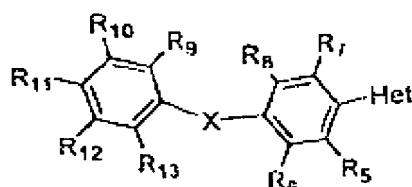
Realizaciones y ventajas adicionales de la invención se indicarán como parte de la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender por la práctica de la invención. Las realizaciones y ventajas de la invención se podrán comprender y lograr por medio de los elementos y combinaciones particularmente indicados en las reivindicaciones adjuntas.

Se debe entender que tanto la descripción general que precede como la siguiente descripción detallada se dan solamente a título de ejemplos y explicación y no son restrictivas de la invención, como se reivindica.

Descripción detallada de la invención

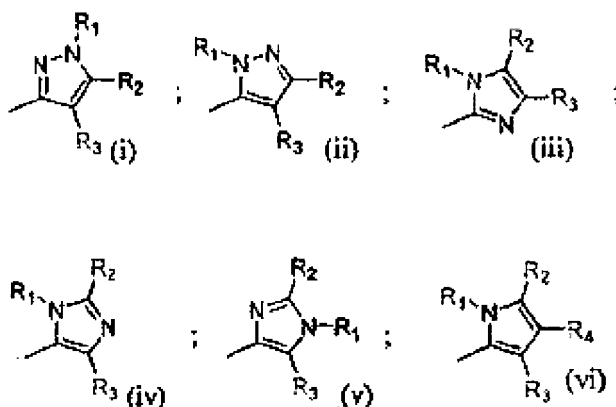
La presente invención surge del descubrimiento de que los pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles sustituidos con arilo de la fórmula I son anticonvulsivos y actúan como bloqueantes de los canales de Na^+ . A la vista de este descubrimiento, los compuestos de la fórmula I son útiles para tratar trastornos sensibles al bloqueo de los canales del ion sodio.

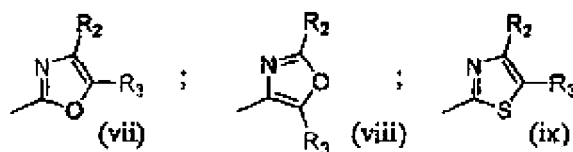
Los compuestos para uso en el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio de este aspecto de la presente invención son los pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles sustituidos con arilo, representados por la fórmula I:



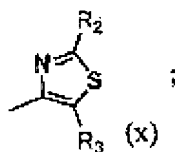
o una de sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que:

Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en





y



R_1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, $C(O)R_{14}$, $CH_2C(O)R_{14}$, $S(O)R_{14}$, y SO_2R_{14} todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

R_2 , R_3 , y R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, ciano, amino, alquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, y heterociclosulfonilo, o los grupos R en átomos de carbono adyacentes se pueden considerar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o un heterociclo. Son ejemplos de puentes formados por grupos R considerados en conjunto $-OCH_2O-$, $-OCF_2O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-CH_2N(R_{15})CH_2-$, $-CH_2CH_2N(R_{15})CH_2-$, $-CH_2N(R_{15})CH_2CH_2-$ y $-CH=CH-CH=CH-$; donde R_{15} es hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo;

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquiltio; o R_9 y R_{10} o R_{10} y R_{11} se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o un heterociclo. Son ejemplos de puentes formados por R_9 y R_{10} o R_{10} y R_{11} considerados en conjunto $-OCH_2O-$, $-OCF_2O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-CH_2N(R_{15})CH_2-$, $-CH_2CH_2N(R_{15})CH_2-$, $-CH_2N(R_{15})CH_2CH_2-$ y $-CH=CH-CH=CH-$; donde R_{15} se define como antes;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilo, alqueno, alquino, OR_{16} , alquilamino, dialquilamino, alquenalilamino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalqueno, arilalquino, arilalquilamino, dialquilaminoalqueno, heterociclo, heterocicloalquilamino, y cicloalquilalquilamino, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos; donde R_{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino; y X es uno de O , S , NR_{15} , CH_2 , $NR_{15}C(O)$, o $C(O)NR_{15}$, donde R_{15} se define como antes.

Un grupo de compuestos de la invención útiles son los compuestos de la fórmula general I, en los que Het es (i)-(vi), R_1 - R_{16} y X son como se han definido antes con las siguientes condiciones de que:

1) cuando Het es (i) o (ii),

- a) R_1 es H y X es O o S, al menos uno de R_2 , R_3 y R_1 - R_{13} es distinto de H, excepto que R_{11} no es NO_2 cuando R_3 es CH_3 , y R_3 no es $-CH_2CH_2COOH$ cuando los otros sustituyentes son cada uno H;
- b) R_1 es H, X es O y uno de R_9 - R_{13} es NO_2 o OCH_3 , al menos uno de los otros sustituyentes es distinto de H;
- c) X es O, R_9 o R_{13} es CN y un grupo Cl está en posición orto respecto a CN, al menos uno de R_2 , R_3 y R_5 - R_8 es distinto de H;
- d) X es O, R_5 y R_{11} son Cl, al menos uno de R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{12} y R_{13} es distinto de H;
- e) X es O, R_2 es metiltio, R_1 es H o $C(O)R_{14}$ donde R_{14} es fenilo opcionalmente sustituido, al menos uno de R_5 - R_{13} es distinto de H; o
- f) R_1 es $C(O)NH_2$ y X es O, al menos uno de R_2 , R_3 y R_5 - R_{13} es distinto de H;

2) cuando Het es (iii),

a) R_1 es H, X es O o CH_2 y R_2 y R_3 forman juntos $-CH=CH-CH=CH-$, R_5-R_{13} no son todos H;

b) R_1 es Et y R_2 y R_3 forman juntos $-CH=CH-CH=CH-$, X no es $-NEt$; o

c) R_1 es H y X es O, R_2-R_{13} no son todos H;

3) cuando Het es (iv) y R_1 es H o alquilo, R_2-R_{13} no son todos H; o

4) cuando Het es (vi),

a) X es O, S, o CH_2 , R_2 y R_4 no forman juntos $-CH=CH-CH=CH-$;

b) R_1 es H y X es O o S, R_2-R_{13} no son todos H; o

c) X es S y R_1 y R_2 son ambos Me, al menos uno de R_3 y R_4 es distinto de $-CH_2OH$.

Un grupo de compuestos preferidos que están dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos en los que R_1 es $C(O)R_{14}$ o SO_2R_{14} , donde R_{14} es amino o alquilo C_{1-6} y X es O o S.

Un grupo de compuestos preferidos que están dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos en los que R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $CH_2C(O)R_{14}$, donde R_{14} es un heterociclo opcionalmente sustituido, tal como N-morfolinilo, N-pirrolidinilo o N-piperazinilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-6})amino, di(alquil C_{1-6})amino, o OR_{16} , donde R_{16} es alquilo C_{1-6} .

Un grupo de compuestos preferidos que están dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos en los que Het se selecciona del grupo que consiste en (i), (ii), (iv) y (v).

Cuando Het es (iii), (iv) o (v), R_1 es preferiblemente H o alquilo y R_2 y R_3 son ambos hidrógeno.

Preferiblemente, cuando Het es (vi), R_1 es hidrógeno, R_2 se selecciona del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, y heterociclosulfonilo, preferiblemente aminocarbonilo, y R_3 y R_4 son ambos hidrógeno.

Un grupo de compuestos preferidos que están dentro del alcance de la fórmula I incluyen compuestos en los que Het se selecciona del grupo que consiste en (vii), (viii), (ix) y (x).

Preferiblemente, R_1 se selecciona del grupo que consiste en un alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, carbamoiloilo, acilo C_{1-6} , alquil(C_{1-6})sulfonilamino, arilo, preferiblemente fenilo, o aminocarbonilo, heteroarilo, preferiblemente pirimidina, $C(O)R_{14}$, $CH_2C(O)R_{14}$, o SO_2R_{14} , donde R_{14} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , OR_{16} , amino, alquil(C_{1-6})amino, di(alquil C_{1-6})amino, alqueno(C_{2-6})amino, di(alquil C_{1-6})aminoalqueno, heterociclo, y heterociclo-alquil(C_{1-6})amino, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, y donde R_{16} es como se ha definido antes.

Preferiblemente, R_{14} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , OR_{16} , amino, alquil(C_{1-6})amino, di(alquil C_{1-6})amino, alqueno(C_{2-6})amino, di(alquil C_{1-6})aminoalqueno C_{2-6} , heterociclo, y heterociclo-alquil(C_{1-6})amino, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos, donde R_{16} es como se ha definido antes.

Preferiblemente, R_2-R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , amino-alquilo C_1-C_6 , amino, alquiltio C_1-C_6 , ciano, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , aminocarbonilo, alquil(C_1-C_6)aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)amino-carbonilo, alquil(C_1-C_6)amino-carbonilo, alquil(C_1-C_6)carbonilamino, aril(C_6-C_{10})carbonilamino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)carbonilamino, alquil(C_1-C_6)carbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, y heterociclosulfonilo, más preferiblemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_1-C_6 , amino-alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 y aminocarbonilo.

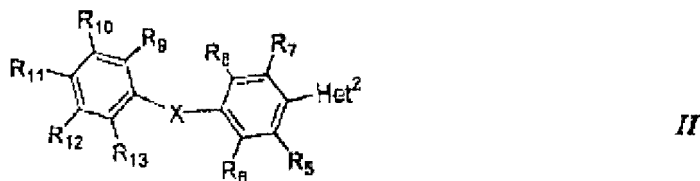
Los valores preferidos de R_5-R_{13} incluyen hidrógeno, halo, haloalquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{10} , cicloalquilo C_4-C_7 , alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , aril(C_6-C_{10})alquilo C_1-C_6 , aril(C_6-C_{10})alqueno C_2-C_6 , aril(C_6-C_{10})alquino C_2-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , nitro, amino, ureido, ciano, acilamido C_1-C_6 , hidroxilo, tiol, aciloxi C_1-C_6 , azido, alcoxi C_1-C_6 , o carboxi. Los grupos R_5-R_{13} ocupan cada uno el lugar de un átomo de hidrógeno que de otra manera estaría presente en cualquier posición del anillo arilo al que está unido el grupo R.

Son especialmente preferidos los compuestos en los que R_5-R_8 son todos hidrógeno.

Preferiblemente X es O o S, más preferiblemente X es O.

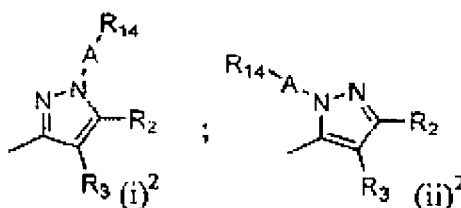
Preferiblemente, R_3 y R_4 son ambos H.

Otro grupo de compuestos útiles de esta invención son aquellos que tienen la fórmula II:

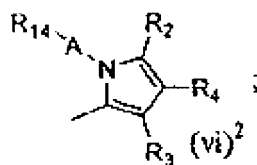


o una de sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que

Het² se selecciona del grupo que consiste en



y



A se selecciona del grupo que consiste en C(O), CH₂C(O), S(O) y SO₂;

R₂₋₁₅ son como se han definido previamente con respecto a la fórmula I; y

X es O o S,

con la condición de que cuando Het² es (i)² o (ii)²

a) X es O, R₂ es metilio, R₁ es H o C(O)R₁₄ donde R₁₄ es fenilo opcionalmente sustituido, al menos uno de R₅-R₁₃ es distinto de H; o

b) R₁ es C(O)NH₂ y X es O, al menos uno de R₂, R₃ y R₅-R₁₃ es distinto de H.

Los compuestos especialmente preferidos con respecto a la fórmula II incluyen aquellos en los que:

R₁₄ es amino, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquil(C₁-C₆)amino opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, tal como N-morfolinilo, N-pirrolidinilo y N-piperazinilo;

R₂, R₃, y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ o alquil(C₁-C₆)sulfinilo; y

X es O;

con la condición de que el compuesto no es 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida.

También, los compuestos preferidos de la fórmula II incluyen aquellos en los que A es C(O) o CH₂C(O), X es O y R₁₄, R₂, R₃, y R₄ son como se han definido antes.

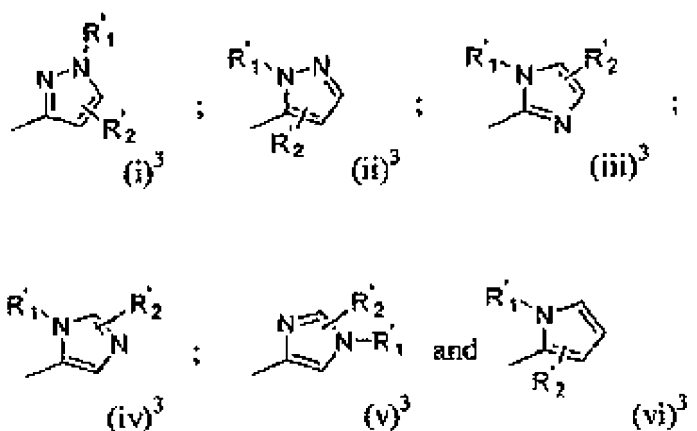
Además, los compuestos preferidos de la fórmula II incluyen aquellos en los que A es S(O) o SO₂, preferiblemente SO₂, R₂-R₄ son independientemente H o alquilo C₁₋₆ y X es O. También, los compuestos preferidos de la fórmula II incluyen aquellos en los que A es S(O) o SO₂, preferiblemente SO₂, R₂-R₄ son H, R₁₄ es metilo y X es O.

Además otro grupo de compuestos útiles de la invención son aquellos que tienen la fórmula *III*:



o una de sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que

Het³ se selecciona del grupo que consiste en



R'₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)R₁₄, CH₂C(O)R₁₄, S(O)R₁₄, y SO₂R₁₄;

R'₂ está unido a un átomo de carbono que no es el átomo de enlace unido al grupo arilo y se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterocicloalquilamino, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, y heterociclosulfonilo;

R'₅, R'₆, R'₉, y R'₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquiltiol;

R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, OR₁₆, alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, dialquilaminoalquenilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heterociclo, heterocicloalquilo, y cicloalquilalquilamino, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos; donde

R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino; y

X es uno de O, S, NR₁₅, CH₂, NR₁₅C(O), o C(O)NR₁₅, donde R₁₅ se define como antes, con las siguientes condiciones de que:

1) cuando Het es (i)³ o (ii)³,

a) R'₁ es H y X es O o S, al menos uno de R'₂, R'₅, R'₆, R'₉ y R'₁₀ es distinto de H, excepto que R'₉ o R'₁₀ no es NO₂ cuando R'₂ es CH₃, y R'₂ no es -CH₂CH₂COOH cuando los otros sustituyentes son cada uno H;

b) R'₁ es H, X es O y R'₉ o R'₁₀ es NO₂ o OCH₃, al menos uno de los otros sustituyentes es distinto de H;

c) X es O, R'₉ y R'₁₀ son CN y un grupo Cl en posición orto respecto a CN, al menos uno de R'₂, R'₅ o R'₆ es distinto de H;

ES 2 345 921 T3

d) X es O, R'₅ y R'₉ son Cl, al menos uno de R'₆ o R'₁₀ es distinto de H;

e) X es O, R'₂ es metiltio, R'₁ es H o C(O)R₁₄ donde R₁₄ es fenilo opcionalmente sustituido, al menos uno de R'₅, R'₆, R'₉ o R'₁₀ es distinto de H; o

f) R'₁ es C(O)NH₂ y X es O, al menos uno de R'₂, R'₅, R'₆, R'₉ o R'₁₀ es distinto de H;

2) cuando Het es (iii)³, R'₁ es H y X es O, R'₅, R'₆, R'₉ o R'₁₀ no son todos H;

3) cuando Het es (iv)³ y R'₁ es H o alquilo, R'₅, R'₆, R'₉ o R'₁₀ no son todos H; o

4) cuando Het es (vi)³, R'₁ es H y X es O o S, R'₅, R'₆, R'₉ o R'₁₀ no son todos H.

Preferiblemente X es O o S en los compuestos de la fórmula III.

Preferiblemente, cuando Het³ es (i)³ o (ii)³, R'₁ es heteroarilo, C(O)R₁₄, CH₂C(O)R₁₄, o SO₂R₁₄ donde R₁₄ es amino, alquilo, alquilamino o heterociclo, más preferiblemente amino, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Cuando R'₂ es aminocarbonilo, R'₁ es preferiblemente hidrógeno.

Preferiblemente, cuando Het³ es (vi)³, R'₁ es hidrógeno y R'₂ se selecciona del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, y heterociclosulfonilo, preferiblemente aminocarbonilo.

Preferiblemente, cuando Het³ es (iii)³, (iv)³ o (v)³, R'₁ es hidrógeno o alquilo, y R'₂ es hidrógeno.

Preferiblemente, R'₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi-alquilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, carboxi-alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)amino, aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)amino-carbonilo, alquil(C₁-C₆)carbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquil(C₁-C₆)aminosulfonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, y heterociclosulfonilo; más preferiblemente hidrógeno, alquilo, halo-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, alcoxi-alquilo C₁-C₆, alquiltio, alquilamino, y aminocarbonilo. Lo más preferiblemente R'₂ es hidrógeno o aminocarbonilo.

Preferiblemente, R'₅, R'₆, R'₉, y R'₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, carboxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi-alquilo C₁-C₆, nitro, amino, acilamino C₁-C₆, amida, hidroxialquilo, tiol, aciloxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, carboxi, carbonilamido y alquilalquilo C₁-C₆.

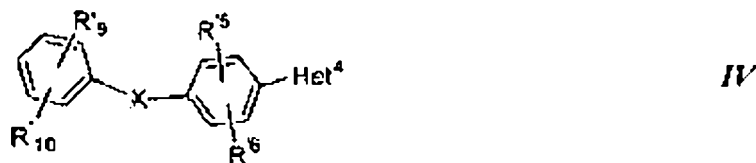
Cuando Het³ es (i)³, (ii)³ o (vi)³, R'₂ está preferiblemente unido a un átomo de carbono adyacente a un átomo de nitrógeno.

Preferiblemente, Het³ se selecciona del grupo que consiste en (i)³, (ii)³, (iii)³, (iv)³ y (v)³.

Un grupo de compuestos preferibles de la fórmula III incluyen los compuestos en los que Het³ es (i)³ o (ii)³; R'₁ es C(O)R₁₄; R'₂ es como se ha definido antes; R'₅, R'₆, y R'₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxialquilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquilalquilo; R'₉ se selecciona del grupo que consiste en halo, haloalquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxialquilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquilalquilo; y R₁₄₋₁₆ y X son como se han definido antes.

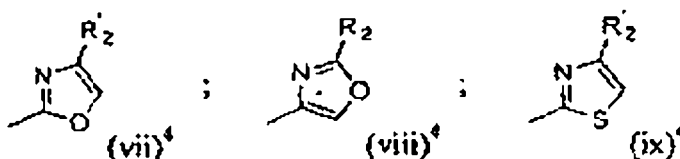
Otro grupo de compuestos preferibles de la fórmula III incluyen los compuestos en los que Het³ es (iii)³, (iv)³, (v)³ o (vi)³; R'₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C(O)R₁₄, CH₂C(O)R₁₄, S(O)R₁₄, y SO₂R₁₄; R'₂ es como se ha definido antes; R'₅, R'₆, y R'₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxialquilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquilalquilo; R'₉ se selecciona del grupo que consiste en halo, haloalquilo, alqueno, alquino, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxialquilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquilalquilo; y R₁₄₋₁₆ y X son como se han definido antes.

Otro grupo más de compuestos útiles de la invención son aquellos que tienen la fórmula IV:

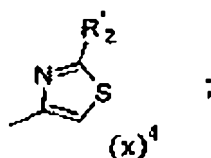


o una de sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables, en los que

Het⁴ se selecciona del grupo que consiste en



y



R'₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, y heterociclosulfonilo;

R'₅, R'₆, R'₉, y R'₁₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquiltiol; y

X es uno de O, S, NR₁₅, CH₂, NR₁₅C(O), o C(O)NR₁₅, donde R₁₅ se define como antes.

Het⁴ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en (vii)⁴ y (x)⁴. Preferiblemente, R'₂, R'₅, R'₆, R'₉, y R'₁₀ son como se describen para la fórmula III.

Los ejemplos de compuestos preferidos que se pueden emplear en la invención incluyen, sin limitación:

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;

5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

5-metilsulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-aminofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

ES 2 345 921 T3

3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 5 3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 10 1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona;
 2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol]propanona;
 1-metanosulfonyl-3-(4-fenoxi)fenil-1H-pirazol;
 15 2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-il-etanona;
 1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
 1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-propan-2-ona;
 20 1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-etanona;
 1-[2-(metanosulfonylamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 25 1-(2-carbamoyloxi)etil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol;
 30 2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]etanol;
 dimetilamida del ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxílico;
 35 1-bencil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona;
 2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol;
 40 2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida;
 2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida;
 45 3-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-propionamida;
 3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-pirimidina; y
 50 2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina.

Compuestos útiles adicionales de la presente invención incluyen:

55 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol;
 60 sal hidrocloreto de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol;
 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 sal hidrocloreto de 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 65 sal hidrocloreto de 4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 sal hidrocloreto de 4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazol;

ES 2 345 921 T3

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazol;
 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
 5 sal hidrocloreto de 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-benzimidazol;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida;
 10 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxamida;
 15 5-(4-fenoxifenil)pirrol-2-carboxamida;
 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrol-2-carboxilato de metilo;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxamida; y
 20 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazol-2-carboxamida.

Son grupos arilo útiles los arilo C_{6-14} , especialmente arilo C_{6-10} . Los grupos arilo C_{6-14} típicos incluyen los grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, azuleno.

Son grupos cicloalquilo útiles cicloalquilo C_{3-8} . Los grupos cicloalquilo típicos incluyen los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término “heteroarilo” como se emplea aquí se refiere a grupos que tienen 5 a 14 átomos en el anillo; 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una ordenación cíclica; y que contienen átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno o azufre (donde son ejemplos de grupos heteroarilo: los grupos tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazonilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, y fenoxazinilo).

Los grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-10} de cadena lineal y ramificada, más preferiblemente grupos alquilo C_{1-6} . Los grupos alquilo C_{1-10} típicos incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, 3-pentilo, hexilo y octilo.

Los grupos alqueno útiles son grupos alqueno C_{2-6} , preferiblemente alqueno C_{2-4} . Los grupos alqueno C_{2-4} típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, y *sec*-butenilo.

Los grupos alquínilo útiles son grupos alquínilo C_{2-6} , preferiblemente alquínilo C_{2-4} . Los grupos alquínilo C_{2-4} típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, y 2-butinilo.

Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes sustituidos con cualquiera de los grupos arilo C_{6-14} mencionados antes. Valores útiles incluyen bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los grupos arilalqueno útiles incluyen cualquiera de los grupos alqueno C_{2-4} mencionados antes sustituidos con cualquiera de los grupos arilo C_{6-14} mencionados antes.

Los grupos arilalquínilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquínilo C_{2-4} mencionados antes sustituidos con cualquiera de los grupos arilo C_{6-14} mencionados antes. Valores útiles incluyen feniletinilo y fenilpropinilo.

Los grupos heteroarilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados antes.

Los grupos heteroarilalqueno útiles incluyen cualquiera de los grupos alqueno C_{2-4} mencionados antes sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados antes.

Los grupos heteroarilalquínilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquínilo C_{2-4} mencionados antes sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados antes.

ES 2 345 921 T3

Los grupos cicloalquilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquilo mencionados antes.

5 Los grupos haloalquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-10} sustituidos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, por ejemplo, grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y triclorometilo.

10 Los grupos hidroxialquilo útiles incluyen grupos alquilo C_{1-10} sustituidos con hidroxilo, por ejemplo, grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

Los grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes.

Los grupos alquiltio útiles incluyen azufre sustituido con uno de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes.

15 Los grupos acilamino útiles son cualquier acilo (alcanoilo) C_{1-6} unido a un nitrógeno amino, por ejemplo, acetamido, propionamido, butanoilamido, pentanoilamido, hexanoilamido así como grupos acilo C_{2-6} sustituidos con arilo.

20 Los grupos aciloxi útiles son cualquier acilo (alcanoilo) C_{1-6} unido a un grupo oxo (-O-), por ejemplo, acetoxi, propioniloxi, butanoiloxi, pentanoiloxi, hexanoiloxi y similares.

25 El término heterociclo se usa aquí para indicar un sistema de anillos monocíclico de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, o bicíclico de 7-10 miembros, que consta de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, e incluyendo cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos antes está condensado con un anillo bencénico, y en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido sobre un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a ellos, pirrolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirazolidina, benzodiazepinas y similares.

30 Los grupos heterocicloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes sustituidos con cualquiera de los grupos heterocíclicos mencionados antes.

Los grupos alquilamino y dialquilamino útiles son $-NHR_{17}$ y $-NR_{17}R_{18}$, donde R_{17} y R_{18} son grupos alquilo C_{1-10} .

35 El grupo aminocarbonilo es $-C(O)NH_2$.

Los grupos alquilaminocarbonilo útiles son grupos carbonilo sustituidos con $-NHR_{17}$ y $-NR_{17}R_{18}$, donde R_{17} y R_{18} son grupos alquilo C_{1-10} como se han definido antes.

40 Los grupos alquilcarbonilo útiles son grupos carbonilo sustituidos con cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes.

45 Los grupos alquiltiol útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes sustituidos con un grupo $-SH$.

Los grupos alquilsulfinilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes unidos a un sulfinilo ($-SO-$).

50 Los grupos alquilsulfonilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo C_{1-10} mencionados antes unidos a un sulfonilo ($-SO_2-$).

Los grupos alquilaminosulfonilo útiles incluyen los grupos $-NHR_{17}$ y $-NR_{17}R_{18}$ unidos a un sulfonilo, donde R_{17} y R_{18} son grupos alquilo C_{1-10} como se han definido antes.

55 Aminosulfonilo es $-SO_2NH_2$.

Un grupo carbamoilo es $-O-C(O)-NH_2$.

60 Un grupo carboxi es $-COOH$.

Un grupo azido es $-N_3$.

Un grupo ureido es $-NH-C(O)-NH_2$.

65 Un grupo amino es $-NH_2$.

Un grupo amida es un radical orgánico que tiene $-NHC(O)-$ como grupo funcional.

Los sustituyentes opcionales sobre R₁, R'₁ y R₁₄-R₁₆ incluyen uno cualquiera de los grupos halo, haloalquilo C₁₋₆, arilo, heterociclo, cicloalquilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, aril-alquilo C₁₋₆, aril-alqueno C₂₋₆, aril-alquino C₂₋₆, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, heterociclo-alquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₆, alcoxi-alquilo C₁₋₆, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino C₁₋₆, hidroxi, tiol, aciloxi C₁₋₆, azido, alcoxi C₁₋₆, carboxi, aminocarbonilo, carbamoilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, acilo C₁₋₆, y alquiltio C₁₋₆ mencionados antes. Los sustituyentes opcionales preferidos incluyen: halo, haloalquilo C₁₋₆, hidroxi-alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, hidroxi, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, aminocarbonilo, carbamoilo, alquil(C₁₋₆)sulfonilamino, acilo C₁₋₆ y amino.

A diferencia de las semicarbazonas descritas por Dimmock *et al.* en la patente de Estados Unidos No. 5.741.818, que son moléculas un tanto flexibles, los pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles son mucho más rígidos. En adición, la electrónica del anillo de pirazol, imidazol, oxazol, tiazol y pirrol es muy diferente de la de una semicarbazona. Por ejemplo, el 2'-nitrógeno presente en la semicarbazona es reemplazado ahora con el átomo de nitrógeno en la posición 2 del pirazol y por tanto es parte de los seis electrones del anillo aromático. A diferencia de las aminocanamicas descritas por Pevarello, que contienen una amina básica (pKa > 7), los compuestos de heteroarilo de la invención no tienen que ser básicos. El pirazol, por ejemplo, está semi-protonado solamente a pH 2,5 y se espera que la sustitución con un carbonilo aceptor de electrones reduzca su basicidad posterior. En adición, se encontró que las amidas primarias presentes en las semicarbazonas y las aminopropionamidas no son necesarias para la actividad como bloqueantes de los canales de sodio en los aril-pirazoles y aril-imidazoles reivindicados en la presente solicitud. Basándose en estas consideraciones, es un hallazgo inesperado que los pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles y pirroles sustituidos con arilo presenten una buena actividad como bloqueantes de los canales de sodio.

Puesto que los compuestos de la fórmula I son bloqueantes de los canales de sodio (Na⁺), muchas enfermedades y condiciones mediadas por la afluencia del ion sodio se pueden tratar empleando estos compuestos. Por tanto, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I para tratar, prevenir o mejorar la pérdida neuronal asociada con el ictus, la isquemia general y focal, los traumatismos del SNC, la hipoglucemia y las operaciones quirúrgicas, los traumatismos de la médula espinal; así como para tratar o mejorar las enfermedades neurodegenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, para tratar o mejorar la ansiedad, convulsiones, glaucoma, jaqueca, y espasmos musculares. Los compuestos de la fórmula I son útiles también como agentes antitinnitus, como depresores antimaniacos, como anestésicos locales, y como antiarrítmicos; así como para tratar, prevenir o mejorar el dolor incluyendo dolor quirúrgico, dolor crónico y dolor neuropático.

Se puede administrar a un animal que necesite tal tratamiento como se ha descrito antes, una cantidad eficaz de un bloqueante de los canales de sodio de la presente invención, o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

La invención descrita aquí pretende englobar todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellas, las sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; las sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; las sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de dicitlohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina y similares; las sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreto, hidrobromuro, sulfato, fosfato y similares; las sales de ácidos orgánicos tales como formiato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; los sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; las sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

La invención descrita aquí pretende englobar también los compuestos descritos que están marcados isotópicamente al tener reemplazados uno o más átomos por un átomo que tiene diferente masa atómica o número atómico. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos descritos, incluyen los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³¹S, ¹⁸F, y ³⁶Cl, respectivamente.

Algunos de los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros, y otras formas estereoisoméricas. La presente invención pretende englobar también todas estas posibles formas así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende incluir los dos isómeros geométricos E y Z. Todos los tautómeros se pretende que estén englobados también en la presente invención.

Como se usa aquí, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solamente en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye los enantiómeros y los isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes uno de otro en el espejo (diastereoisómeros).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superponible sobre su imagen en el espejo y por tanto ópticamente activa en la que el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen en el espejo hace girar el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

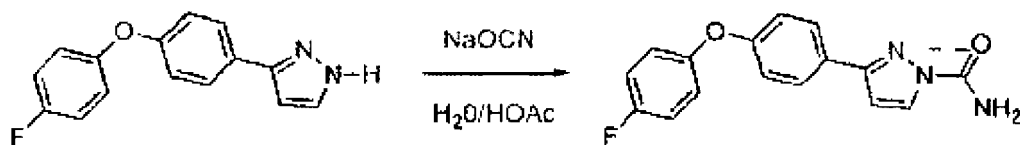
El término "racémico" se refiere a una mezcla a partes iguales de enantiómeros que es ópticamente inactiva.

El término “resolución” se refiere a la separación o concentración o reducción de una de las dos formas enantiómeras de una molécula.

La invención se dirige a compuestos para uso en el tratamiento de trastornos sensibles al bloqueo de los canales de sodio en animales que sufren dichos trastornos. Las realizaciones particulares preferidas de los compuestos de heteroarilo sustituidos con arilo de esta invención se representan por las fórmulas I-IV definidas previamente.

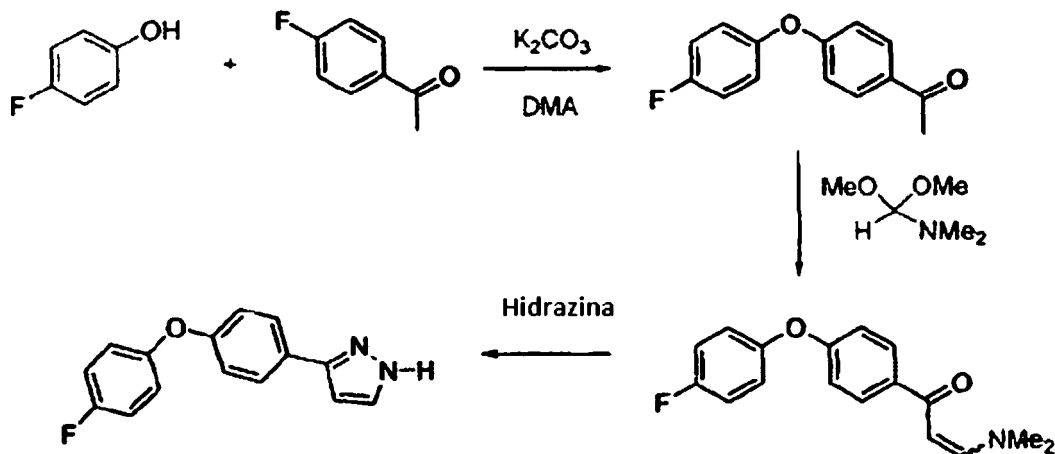
Los compuestos de esta invención se pueden preparar utilizando métodos conocidos de los expertos en la técnica. Los 1H-pirazoles de la presente invención se pueden preparar como se ilustra por las reacciones que se dan como ejemplos en los esquemas 1 y 2. El Esquema 1 ilustra la formación de una pirazol-1-carboxamida a partir del correspondiente 3-sustituido-1H-pirazol utilizando cianato de sodio:

Esquema I



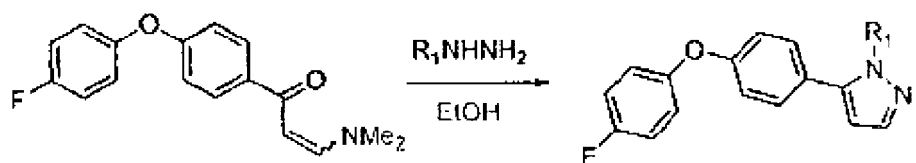
Los 1H-pirazoles 3-sustituidos se prepararon como se muestra en el Esquema 2 o estuvieron comercialmente disponibles. Los 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol, 3-[(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol, 3-[(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazol, 5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol y 3-[(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol se obtuvieron de Ryan Scientific (Isle of Palms, SC).

Esquema 2



Los pirazoles 1,5-disustituidos se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3

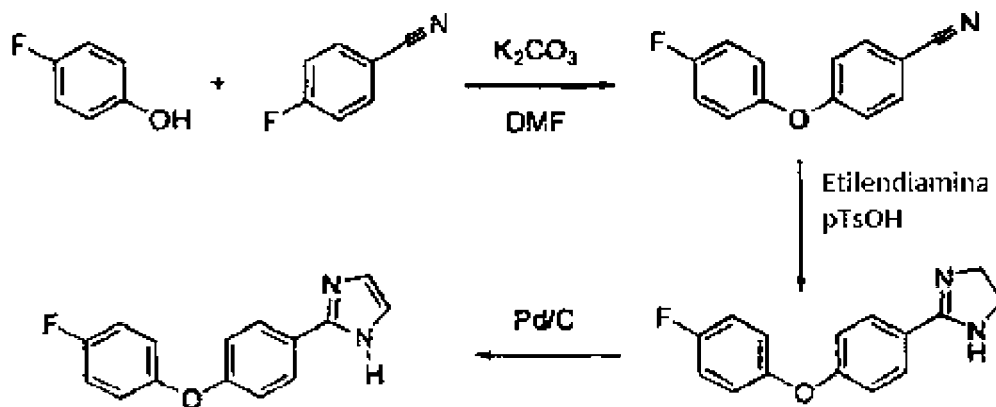


Principal isómero formado

ES 2 345 921 T3

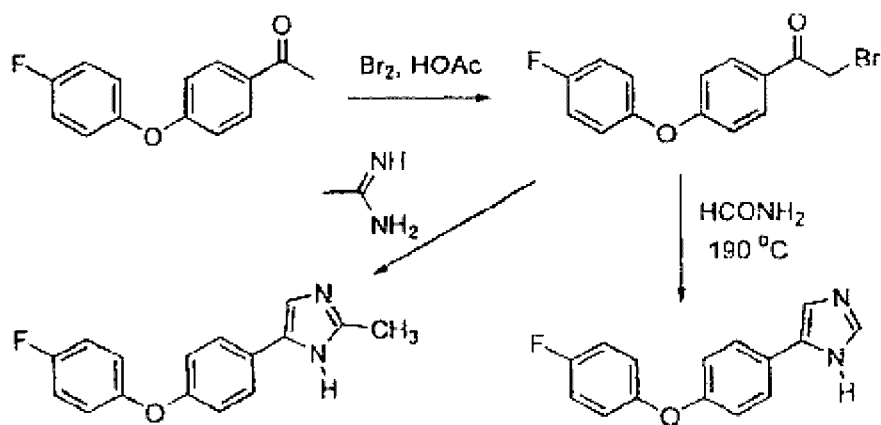
Los compuestos de la fórmula I en los que Het es (iii) se pueden preparar como se ilustra por las reacciones que se dan como ejemplos en el Esquema 4.

Esquema 4



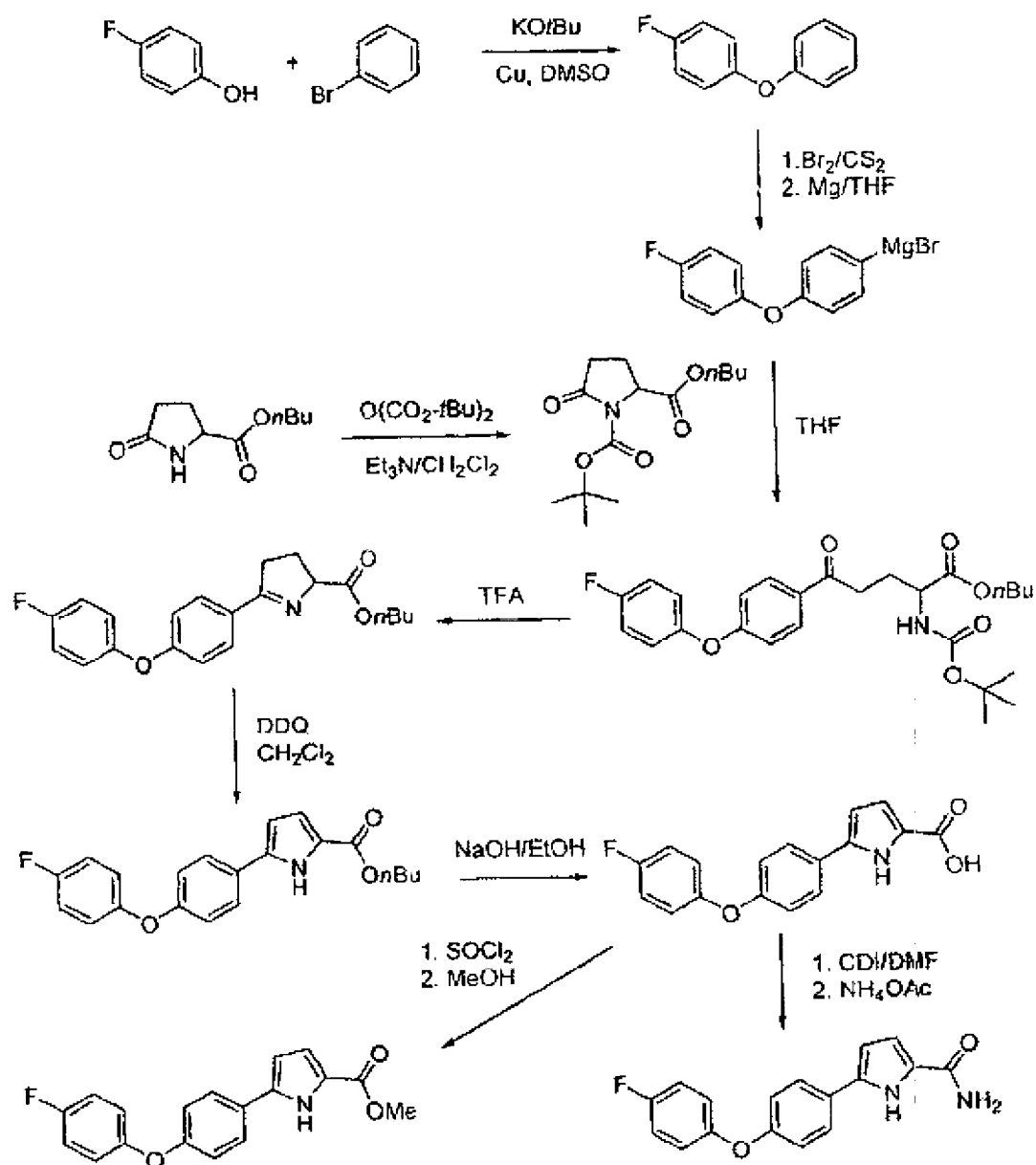
Los compuestos de la fórmula I en los que Het es (iv) y (v) se pueden preparar como se ilustra por las reacciones que se dan como ejemplos en el Esquema 5.

Esquema 5



Los compuestos de la fórmula I en los que Het es (vi) se pueden preparar como se ilustra por las reacciones que se dan como ejemplos en el Esquema 6 utilizando el método de Pichon, M. *et al.* (Tetrahedron Lett. 37: 7963-7966 (1966)) y Fournie-Zaluski, M-C. *et al.* (J. Med. Chem. 39: 2594-2608 (1996)).

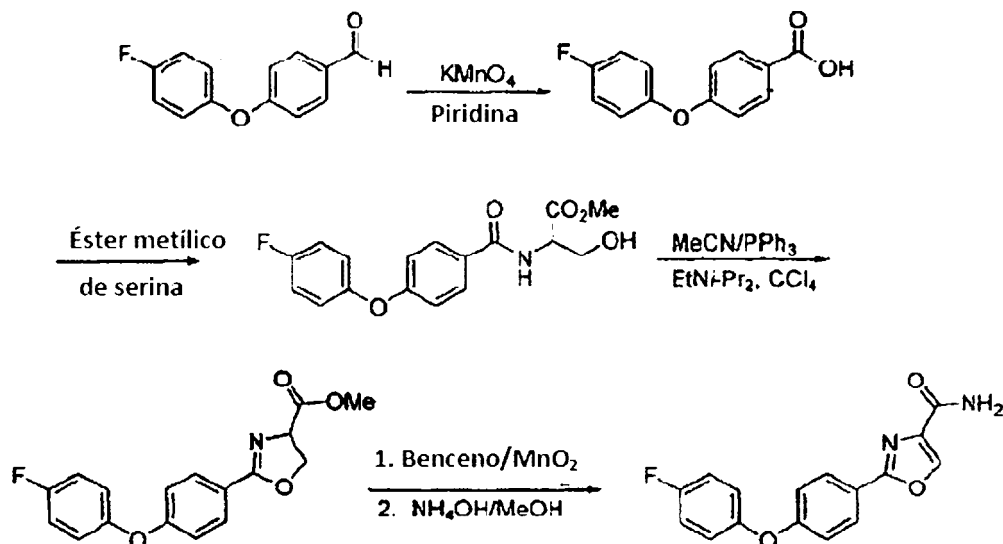
Esquema 6



ES 2 345 921 T3

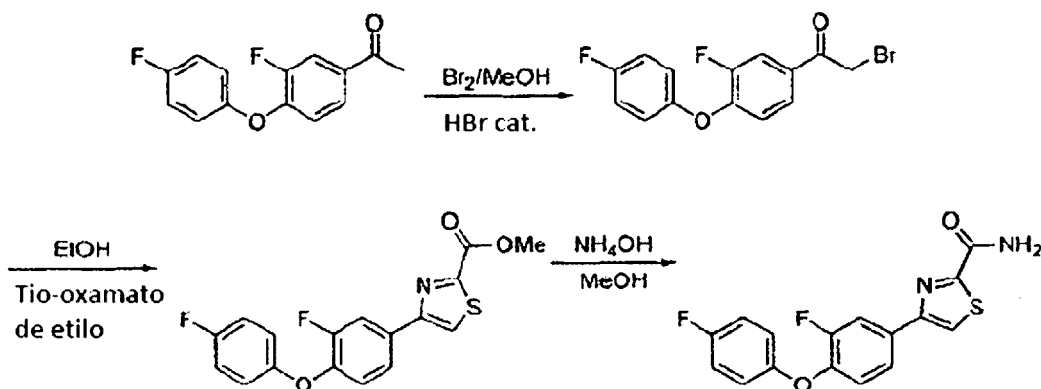
Los compuestos de la fórmula I en los que Het es (vii) se pueden preparar como se ilustra por las reacciones que se dan como ejemplos en el Esquema 7.

Esquema 7



Los compuestos de la fórmula I en los que Het es (x) se pueden preparar como se ilustra por las reacciones que se dan como ejemplos en el Esquema 8.

Esquema 8



La invención se dirige también a los compuestos de la fórmula I radiomarcados con ^3H y ^{14}C y a su uso como radioligandos para su sitio de unión sobre el canal de sodio. Por ejemplo, un uso de los compuestos marcados de la invención es la caracterización de la unión al receptor específico. Otro uso de los compuestos marcados de la invención es una alternativa al ensayo con animales para la evaluación de las relaciones estructura-actividad. El ensayo del receptor se realiza a una concentración fija de un compuesto de la fórmula I marcado y a concentraciones crecientes de un compuesto de ensayo en una valoración de competición.

Los compuestos tritiados de la fórmula I se pueden preparar introduciendo tritio en el compuesto de la fórmula I, por ejemplo, mediante deshalogenación catalítica con tritio. Este método incluye hacer reaccionar un precursor adecuadamente sustituido con halógeno de un compuesto de la fórmula I con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo Pd/C , en presencia o ausencia de una base. Otros métodos adecuados para preparar compuestos tritiados se pueden encontrar en Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. I, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6. Los compuestos marcados con ^{14}C se pueden preparar empleando materiales de partida que tienen un carbono ^{14}C .

Los compuestos de la presente invención se evaluaron por ensayos electrofisiológicos en neuronas del hipocampo disociadas para determinar la actividad bloqueante de los canales de sodio. Estos compuestos también se pueden valorar en cuanto a la unión al canal de sodio dependiente del voltaje neuronal utilizando membranas de prosencéfalo de rata y [3H]BTX-B.

Los canales de sodio son grandes proteínas transmembranales que se expresan en diferentes tejidos. Son canales sensibles al voltaje y son responsables del rápido aumento de la permeabilidad de Na^+ en respuesta a la despolarización asociada con la acción potencial en muchas células excitables incluyendo las células de los músculos, nervios y las células cardíacas.

Un aspecto de la presente invención es el descubrimiento del mecanismo de acción de los compuestos descritos aquí como bloqueantes específicos de los canales de Na^+ . Basándose en el descubrimiento de este mecanismo, se contempla que los compuestos son útiles para tratar o prevenir la pérdida neuronal debida a la isquemia focal o general, y para tratar o prevenir los trastornos neurodegenerativos incluyendo ALS, ansiedad, y epilepsia. Se espera también que sean eficaces para tratar, prevenir o mejorar el dolor neuropático, dolor quirúrgico, dolor crónico y tinnitus. Se espera también que los compuestos sean útiles como antiarrítmicos, anestésicos y depresores antimaniacos.

La presente invención se dirige a los compuestos de las fórmulas I-IV que son bloqueantes de los canales de sodio sensibles al voltaje. Según la presente invención, aquellos compuestos que tienen propiedades preferidas de bloqueo de los canales de sodio presentan una IC_{50} de aproximadamente $100 \mu\text{M}$ o inferior en el ensayo electrofisiológico descrito en esta memoria. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención presentan una IC_{50} de $10 \mu\text{M}$ o inferior. Lo más preferiblemente, los compuestos de la presente invención presentan una IC_{50} de aproximadamente $1,0 \mu\text{M}$ o inferior. Los compuestos de heteroarilo sustituidos de la presente invención se pueden ensayar en cuanto a su actividad de bloqueo de los canales de Na^+ por los siguientes ensayos electrofisiológicos y de unión.

Ensayo electrofisiológico 1

Preparación de las células: Se cultivaron células HEK-293 que expresan establemente la isoforma hSkM1 de los canales de Na^+ (un presente generoso del Dr. A. L. George, Vanderbilt University Medical School) utilizando técnicas convencionales, como se ha descrito previamente (Verdoorn, T. A., *et al.*, Neuron 4: 919-928 (1990)). Para la electrofisiología, se extendieron las células sobre placas Petri de 35 mm (pre-recubiertas con poli-D-lisina) a una densidad de 1:40 el día de re-siembra a partir de cultivos confluentes. Se tuvo la experiencia de que las células eran adecuadas para los registros durante 2-3 días después de la extensión en placas.

Registros patch-clamp de corrientes de Na^+ sensibles al voltaje: Se realizaron registros con fijación de voltaje en la célula completa utilizando técnicas convencionales de *patch-clamp* (Hamill *et al.*, Pfluegers Arch. 391: 85-100 (1981)) con un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Foster City, CA). Se hicieron los registros antes de 2-3 horas después de la disociación de las neuronas. La cámara de registro estaba continuamente super-perfundida con la solución externa (NaCl 150 mM, KCl 5,4 mM, CaCl_2 1,8 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4 (NaOH)) a una velocidad de aproximadamente 1 mL/min. Las pipetas de registro se prepararon estirando capilares de pared gruesa (WPI, Sarasota, FL) y se pulieron al fuego. Las resistencias de las pipetas variaron de 1 a 3 M Ω cuando se llenaron las pipetas con solución interna que contiene (en mM): CsF 110, NaCl 10, MgCl_2 5, EGTA 11, HEPES 10, ajustado el pH a 7,4 con CsOH. Se fijó la osmolalidad con una diferencia de 15-20 mmol/kg entre las soluciones externa e interna (interior inferior de la célula). Los fármacos y los lavados que se realizan se aplicaron a través de un conjunto lineal de tubos de flujo (Drummond Microcaps, 2 μL , 64-mm longitud). Se disuelven los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución stock 30 mM, que se diluyó posteriormente hasta la solución externa para dar concentraciones finales de 0,1-100 μM . A la concentración más alta (1%), el DMSO inhibió el tamaño de la corriente de Na^+ sólo ligeramente. Se registraron las corrientes a temperatura ambiente (22-25°C), se filtraron a 5 kHz con un filtro activo Bessel 8-pole (Frequency Devices, Haverhill, MA), digitalizado a intervalos de 10-50 μs , y se almacenaron utilizando interfase analógica/digital Digidata 1200 con software Pclamp6/Clampex (Axon Instruments). Se canceló la resistencia de las series típicamente en un 75% cuando fue necesario. Se evaluó la potencia inhibitoria de los fármacos midiendo las reducciones en la amplitud del pico de las corrientes de Na^+ inducidas por el aumento de las concentraciones de los compuestos ensayados. Se provocaron corrientes de Na^+ escalonando el voltaje de la membrana desde los potenciales de mantenimiento a lo largo del intervalo -100 mV a -50 mV, hasta un pulso potencial de -10 mV. La duración del pulso de ensayo fue de 5-10 ms, repetida a una frecuencia ≤ 1 Hz. Las curvas concentración-inhibición se ajustaron con la ecuación 1:

$$I/I_{\text{control}} = 1/(1 + ([\text{compuesto}]/\text{IC}_{50})) \quad \text{Ec. 1}$$

en la que I_{control} es la corriente máxima de Na^+ en ausencia del antagonista, [compuesto] es la concentración del fármaco, e IC_{50} es la concentración de compuesto que produce la mitad de la inhibición máxima.

Ensayo electrofisiológico 2

Preparación de las células: Se estableció internamente una línea celular HEK-293 (NaIIA-B2) que expresa establemente la isoforma rBIIA de los canales de Na^+ . Se cultivaron las células utilizando técnicas convencionales, como se ha descrito previamente (Verdoorn, T. A., *et al.*, *Neuron* 4: 919-928 (1990)). Para la electrofisiología, se extendieron las células sobre placas Petri de 35 mm Cellware pre-recubiertas con poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson) a una densidad de $\sim 10^4$ células/placa el día de re-siembra a partir de cultivos confluentes. Se tuvo la experiencia de que las células eran adecuadas para registro durante 2-3 días después de la extensión en placas.

Registros patch-clamp de corrientes de Na^+ sensibles al voltaje: Se realizaron registros con fijación de voltaje en la célula completa utilizando técnicas convencionales de *patch-clamp* (Hamill *et al.*, *Pfluegers Arch.* 391: 85-100 (1981)) con un amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Foster City, CA). La cámara de registro estaba continuamente super-perfundida con la solución externa (NaCl 150 mM, KCl 5,4 mM, CaCl_2 1,8 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH 7,4 ajustado con NaOH , osmolalidad ~ 320 mmol/kg) a una velocidad de aproximadamente 1 mL/min. Las pipetas de registro se prepararon estirando capilares de pared gruesa (WPI, Sarasota, FI) y se pulieron al fuego. Las resistencias de las pipetas variaron de 1 a 3 M Ω cuando se llenaron las pipetas con solución interna que contiene (en mM): CsF 130, NaCl 20, MgCl_2 2, EGTA 10, HEPES 10, ajustado el pH a 7,4 con CsOH, osmolalidad ~ 310 mmol/kg. Los fármacos y los lavados que se realizan se aplicaron a través de un conjunto lineal de tubos de flujo (Drummond Microcaps, 2 pL, 64-mm longitud). Se disuelven los compuestos en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución stock 30 mM, que se diluyó posteriormente hasta la solución externa para dar concentraciones finales de 0,1-100 μM . A la concentración más alta (1%), el DMSO inhibió el tamaño de la corriente de Na^+ sólo ligeramente. Se registraron las corrientes a temperatura ambiente (22-25°C), se filtraron a 3 kHz con un filtro activo Bessel 8-pole (Frequency Devices, Haverhill, MA), digitalizado a intervalos de 10-50 μs , y se almacenaron utilizando interfase analógica/digital Digidata 1200 con software Pclamp6/Clampex (Axon Instruments). Se canceló la resistencia de las series típicamente en $\sim 75\%$ cuando fue necesario.

Se utilizaron los siguientes protocolos de pulso de voltaje para evaluar la potencia y la cinética de inhibición de los canales de Na^+ por los compuestos (Fig. 1).

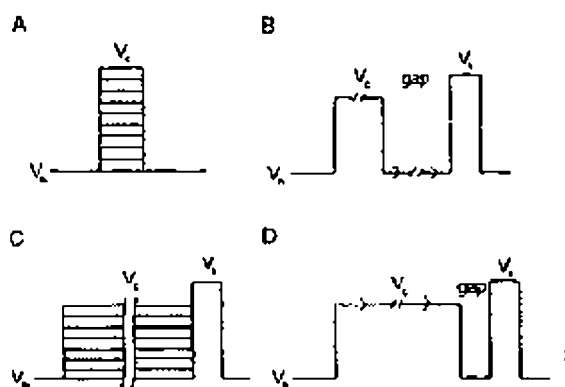


Figura 1. Protocolos de pulso de voltaje. A. Curvas IV. C. Inactivación en estado de equilibrio. B. Cinética de recuperación. D. Duración de la unión.

Se utilizó la relación corriente-voltaje (curva IV), protocolo A, para registrar el voltaje al que se alcanza la máxima corriente de Na^+ hacia el interior. Este voltaje se utilizó a lo largo de todo el experimento como voltaje de ensayo, V_t . La curva de inactivación (o, disponibilidad) en estado de equilibrio, protocolo C, se utilizó para alcanzar el voltaje al que tiene lugar la inactivación casi completa ($\geq 95\%$) de los canales de Na^+ ; éste sirve como voltaje para la preparación del prepulso, V_c , a lo largo del experimento. El protocolo B registra la rapidez con que se recuperan los canales desde la inactivación a voltajes hiperpolarizados. Esto permitió establecer la duración de la interrupción (gap) de hiperpolarización que se usa en la medida de la cinética de unión de los compuestos a los canales de Na^+ inactivados (protocolo D). La recuperación del canal en las condiciones de control fue rápida ($\geq 90\%$ de recuperación durante los primeros 5-10 ms). Si un fármaco retarda sustancialmente el proceso de recuperación entonces es posible (protocolo D) medir exactamente la cinética de unión del inhibidor a los canales inactivados así como la afinidad en el estado de equilibrio (k_+ y K_t). Para estimar los valores de k_+ se representaron gráficamente los valores de reducción en los picos de corriente en sucesivos ensayos con una duración variable del pre-pulso, como una función de la duración del pre-pulso y se midió la constante de tiempo (τ) por ajuste mono-exponencial. Una representación de $1/\tau$ como función de la concentración del antagonista permitió entonces calcular las tasas de unión macroscópicas de los antagonistas. Para

determinar los valores de K_i se ajustaron las curvas de inhibición parcial medida por respuestas fraccionales en estado de equilibrio con la ecuación logística:

$$I/I_{\text{control}} = 1/(1 + ([\text{antagonista}]/K_i)^p), \quad \text{Ec. 2}$$

en la que I_{control} es la corriente máxima de Na^+ en ausencia del antagonista, $[\text{antagonista}]$ es la concentración del fármaco, K_i es la concentración de antagonista que produce la mitad de la inhibición máxima, y p es el factor de la pendiente.

Ensayo de unión in vitro

La capacidad de los compuestos de la presente invención para modular el sitio 1 o el sitio 2 del canal de Na^+ se determinó siguiendo los procedimientos descritos en su totalidad por Yasushi, J. Biol. Chem. 261: 6149-6152 (1986) y Creveling, Mol. Pharmacol. 23: 350-358 (1983), respectivamente. Se utilizaron las membranas del prosencéfalo de rata como fuentes de proteínas del canal de Na^+ . Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cloruro de colina 130 μM a 37°C durante una incubación de 60 minutos con [^3H]saxitoxina y [^3H]batracotoxina como radioligandos para el sitio 1 y para el sitio 2, respectivamente.

Farmacología in vivo

Los compuestos de la presente invención se pueden ensayar en cuanto a su actividad anticonvulsiva *in vivo* después de inyección i.v., p.o. o i.p. utilizando una serie de ensayos anticonvulsivos en ratones, incluyendo el ensayo de convulsión máxima por electroshock (MES). Las convulsiones máximas por electroshock se indujeron en ratones machos NSA con un peso entre 15-20 g y en ratas machos Sprague-Dawley con un peso entre 200-225 g mediante aplicación de una corriente (50 mA, 60 pulsos/segundo, amplitud del pulso 0,8 ms, duración 1 s, ratones D.C.; 99 mA, 125 pulsos/segundo, amplitud del pulso 0,8 ms, duración 2 s, ratas D.C.) usando un dispositivo Ugo Basile ECT (Modelo 7801). Se inmovilizaron los ratones sujetando la piel caída sobre su superficie dorsal y frente a las dos córneas se sujetaron ligeramente electrodos corneales recubiertos con solución salina. Se dejó a las ratas libre movimiento en la parte superior de la mesa de laboratorio y se utilizaron electrodos de pinza en las orejas. Se aplicó la corriente y se observaron los animales durante un periodo de hasta 30 segundos para la aparición de una respuesta de extensión tónica de la pata trasera. Una convulsión tónica se definió como una extensión de la pata trasera por encima de 90 grados desde el plano del cuerpo. Se trataron los resultados de una manera cuantitativa.

Los compuestos se pueden ensayar para determinar su actividad antinociceptiva en el modelo de formalina como se describe en Hunskaar, S. O. B. Fasmer, and K. Hole. J. Neurosci. Methods 14: 69-76 (1985). Se utilizaron ratones machos Swiss Webster NIH (20-30 g; Harlan. San Diego, CA) en todos los experimentos. Se les retiró el alimento el día del experimento. Se pusieron los ratones en botes de Plexiglás durante al menos 1 hora para que se acomodaran al ambiente. Después del periodo de acomodación se pesaron los ratones y se les dio o el compuesto de interés administrado i.p. o p.o. o el volumen apropiado de vehículo (Tween-80 al 10%). Quince minutos después de la administración i.p. y 30 minutos después de la administración p.o., se inyectó a los ratones formalina (20 μL de solución de formaldehído al 5% en solución salina) en la superficie dorsal de la pata trasera derecha. Se transfirieron los ratones a botes de Plexiglás y se monitorizaron en cuanto al tiempo que empleaban en lamer o mordisquear la pata inyectada. Se registraron los periodos de lametones y mordiscos en intervalos de 5 minutos durante 1 hora después de la inyección con formalina. Todos los experimentos se realizaron de manera ciega durante el ciclo de luz. Se midió la fase precoz de la respuesta a la formalina como lametón/mordisco entre 0-5 min, y se midió la fase tardía de 15-50 min. Se analizaron las diferencias entre los grupos tratados con el vehículo y con el fármaco mediante un análisis de varianza unidireccional (ANOVA). Se consideró significativo un valor de $P \leq 0,05$. Al tener actividad en el bloqueo de la fase aguda y de la segunda fase de la actividad de lamerse la pata inducida por la formalina, se considera que los compuestos son eficaces para el dolor agudo y crónico.

Los compuestos se pueden ensayar para determinar su potencial para el tratamiento del dolor crónico (actividades antialodínicas y antihiperálgicas) en el modelo de Chung de neuropatía periférica. Se anestesiaron ratas machos Sprague-Dawley con un peso entre 200-225 g con halotano (1-3% en una mezcla de 70% de aire y 30% de oxígeno) y se controló su temperatura corporal durante la anestesia mediante el uso de una manta homeotérmica. Se hizo entonces una incisión de 2 cm en la línea media dorsal en el nivel L5 y L6 y los grupos de músculos para-vertebrales se contrajeron bilateralmente. Se expusieron entonces los nervios raquídeos L5 y L6, se aislaron, y se ligaron fuertemente con sutura de seda 6-0. Se realizó entonces un simulacro de operación exponiendo los nervios raquídeos contralaterales L5 y L6 como un control negativo.

Alodinia táctil. Se transfirieron las ratas a una jaula de ensayo elevada con un suelo de malla metálica y se dejó que se aclimataran durante cinco a diez minutos. Se aplicaron una serie de monofilamentos de Semmes-Weinstein a la superficie plantar de la pata trasera para determinar el umbral de retraimiento del animal. El primer filamento usado tenía un peso de doblamiento de 9,1 gramos (valor logarítmico ,96) y se aplicó hasta cinco veces para ver si provocaba

una respuesta de retraimiento. Si el animal tenía una respuesta de retraimiento entonces se debía aplicar el siguiente filamento más ligero de la serie hasta cinco veces para determinar si podía provocar una respuesta. Se repitió este procedimiento con los siguientes filamentos menores hasta que no hubo respuesta y se registró el filamento más ligero que provocó una respuesta. Si el animal no tuvo ninguna respuesta de retraimiento desde el filamento inicial de 9,1

gramos entonces se aplicaron los siguientes filamentos de peso creciente hasta que un filamento provocó una respuesta y entonces se registró este filamento. Para cada animal, se hicieron tres medidas en cada punto de tiempo para producir la determinación del umbral medio de retraimiento. Se realizaron los ensayos antes de la administración y a las 1, 2, 4 y 24 horas después de la administración del fármaco. Los ensayos de alodinia táctil y de hiperalgesia mecánica se realizaron concurrentemente.

Hiperalgesia mecánica: Se transfirieron las ratas a una jaula de ensayo elevada con un suelo de malla metálica y se dejó que se aclimataran durante cinco a diez minutos. Se aplicó una aguja ligeramente despuntada a la superficie plantar de la pata trasera causando un doblamiento de la piel sin penetrar la piel. La aplicación de la aguja a las patas control produjo típicamente una rápida reacción de estremecimiento, demasiado corta para ser medida con un cronómetro y a la que se dio arbitrariamente un tiempo de retraimiento de 0,5 segundos. La pata lateral operada de los animales neuropáticos presentó una respuesta de retraimiento exagerada frente a la aguja despuntada. Se utilizó un tiempo máximo de retraimiento de diez segundos como tiempo de corte. Los tiempos de retraimiento para ambas patas de los animales se midieron tres veces en cada punto de tiempo con un periodo de recuperación de cinco minutos entre aplicaciones. Las tres medidas se usaron para generar un tiempo medio de retraimiento para cada punto de tiempo. Los ensayos de alodinia táctil y de hiperalgesia mecánica se realizaron concurrentemente.

Los compuestos se pueden ensayar para determinar su actividad neuroprotectora después de la isquemia focal y general producida en ratas o gerbos según los procedimientos descritos por Buchan *et al.* (Stroke, Suppl. 148-152 (1993)) y Sheardown *et al.* (Eur. J. Pharmacol. 236: 347-353 (1993)) y Graham *et al.* (J. Pharmacol. Exp. Therap 276: 1-4 (1996)).

Los compuestos se pueden ensayar para determinar su actividad neuroprotectora después de lesión traumática de la médula espinal según los procedimientos descritos en Wrathall *et al.* (Exp. Neurology 137: 119-126 (1996)) y Iwasaki *et al.* (J. Neuro Sci. 134: 21-25 (1995)).

Las composiciones dentro del alcance de esta invención incluyen todas las composiciones en las que los compuestos de la presente invención están contenidos en una cantidad que es eficaz para alcanzar el objetivo propuesto. Como las necesidades individuales varían, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de las capacidades de la técnica. Típicamente, se pueden administrar los compuestos a mamíferos, por ejemplo, a seres humanos, oralmente a una dosis de 0,0025 a 50 mg, o una cantidad equivalente de una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, al día por kg de peso corporal del mamífero a ser tratado de epilepsia, enfermedades neurodegenerativas, anestésicos, arritmia, depresión maniaca, y dolor. Para inyección intramuscular, la dosis generalmente es aproximadamente la mitad de la dosis oral.

En el método de tratamiento o prevención de la pérdida neuronal en la isquemia general y focal, traumatismos del cerebro y de la médula espinal, hipoxia, hipoglucemia, epilepsia y cirugía, se puede administrar el compuesto por inyección intravenosa a una dosis de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 10 mg/kg.

La dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces al día como uno o más comprimidos conteniendo cada uno de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, convenientemente de aproximadamente 0,25 a 50 mg del compuesto o sus solvatos.

En adición a la administración del compuesto como una materia prima, los compuestos de la invención se pueden administrar como parte de una preparación farmacéutica que contiene vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Preferiblemente, las preparaciones, particularmente aquellas preparaciones que se pueden administrar oralmente y que se pueden usar para el tipo preferido de administración, tales como comprimidos, grageas, y cápsulas, y también las preparaciones que se pueden administrar rectalmente, tales como supositorios, así como las soluciones adecuadas para administración por inyección u oralmente, contienen de aproximadamente 0,01 a 99 por ciento, preferiblemente de aproximadamente 0,25 a 75 por ciento de compuesto o compuestos activos, junto con el excipiente.

También se incluyen dentro del alcance de la presente invención las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Las sales de adición de ácido se forman mezclando una solución del compuesto heteroarilo particular de la presente invención con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético, y similares. Las sales básicas se forman mezclando una solución del compuesto heteroarilo de la presente invención con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar a cualquier animal que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Los más importantes entre dichos animales son los mamíferos, por ejemplo, los seres humanos, aunque no se pretende que la invención esté limitada a ellos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por cualquier medio que alcance sus fines previstos. Por ejemplo, la administración puede ser por las vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, o bucal. Alternativamente, o concurrentemente, la administración puede ser por la vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, salud, y peso del receptor, de la clase de tratamiento concurrente, si lo hubiera, de la frecuencia de tratamiento, y de la naturaleza del efecto deseado.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican de manera conocida, por ejemplo, por medios convencionales de procedimientos de mezcla, granulación, grageado, disolución o liofilización. Por tanto, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener por combinación de los compuestos activos con excipientes sólidos, trituración opcional de la mezcla y procesado de la mezcla de gránulos, después adición de sustancias auxiliares adecuadas, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

Son excipientes adecuados, en particular, los agentes de carga tales como sacáridos, por ejemplo lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato de tricalcio o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, utilizando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes tales como los almidones mencionados antes y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una de sus sales, tales como alginato de sodio. Son sustancias auxiliares, principalmente, los agentes reguladores de flujo y los lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sus sales, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de las grageas están provistos de recubrimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, se pueden usar soluciones concentradas de sacáridos, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones lacantes y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparaciones adecuadas de celulosa tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas, por ejemplo, para identificación o con el fin de caracterizar las combinaciones de dosis de compuesto activo.

Otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar oralmente incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en la forma de gránulos que se pueden mezclar con agentes de carga tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos están preferiblemente disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, o parafina líquida. En adición, se pueden añadir estabilizantes.

Las posibles preparaciones farmacéuticas, que se pueden usar rectalmente, incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más de los compuestos activos con una base de supositorios. Las bases de supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos, o hidrocarburos parafínicos. En adición, es posible también usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Los posibles materiales de la base incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles, o hidrocarburos parafínicos.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. En adición, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400). Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, e incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de la presente invención. Otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros encontradas normalmente en la terapia clínica y que son obvias para los expertos en la técnica están dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida

a) *1-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]etanol*: Se mantuvo a reflujo durante 16 horas una mezcla de 4'-fluoroacetofenona (2,2 mL, 17,9 mmol), 4-fluorofenol (2,34 g, 20,6 mmol), y carbonato de potasio (5,2 g, 38 mmol) en DMF (17 mL). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó varias veces con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N).

ES 2 345 921 T3

Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a presión reducida para dar 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,09-7,04 (m, 4H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H).

b) 3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol. Se mantuvo a reflujo durante 24 horas una mezcla de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona cruda (17,9 mmol) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (2,6 mL, 18,4 mmol) en DMF (20 mL). La solución se sometió entonces a reparto entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo reunidas se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido amarillo. Se disolvió el sólido en etanol y se añadió hidrato de hidrazina puro (2,2 mL, 70 mmol). Se mantuvo la solución a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se sometió la reacción a reparto entre acetato de etilo y agua. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo reunidas se lavaron varias veces con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se evaporaron a presión reducida para dar 4,4 g (97% de rendimiento crudo) de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol. ^1H NMR (CDCl_3): δ 10,6 (bs, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 6H), 6,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

c) 3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida. Una solución de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol crudo (4,4 g, 17,3 mmol) en ácido acético glacial (60 mL) y agua (5 mL) se trató con una solución de cianato de sodio (1,4 g, 21 mmol) en 5 mL de agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó la reacción con agua, dando un precipitado sólido. El producto crudo se filtró, se secó y se purificó por cromatografía en columna para dar 2,79 g (52%) del compuesto del título como un sólido, p.f. 141-143°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,84 (bs, 2H), 7,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H).

Las siguientes pirazol-1-carboxamidas se prepararon utilizando un procedimiento similar:

3-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida; p.f. 132-134°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,24 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,30 (bs, 2H).

3-[4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida; p.f. 150-151°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,25 (bs, 2H).

3-[4-(4-Trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida; p.f. 131-132°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,27 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,86 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,16 (br s, 1H), 7,11 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,81 (br s, 1H). Se preparó el compuesto a partir de 3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazol, p.f. 102-104°C, Rf 0,33 (hexano/EtOAc 7/3), que se preparó a su vez a partir de 1-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]etanona utilizando el procedimiento descrito para la síntesis de 3-[4-(4-fluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazol.

La 3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida se puede preparar también por un método similar.

Las siguientes pirazol-1-carboxamidas sustituidas en 3, se prepararon a partir de 3-sustituidos-1H-pirazoles comercialmente disponibles (Ryan Scientific, Isle of Palms, SC) como se describe para la conversión de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol en 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida:

3-[4-(4-Metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida; p.f. 156-159°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,14 (bs, 1H), 7,00 (dd, $J = 9,0$, 7,8 Hz, 4H), 6,90 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,25 (bs, 1H), 8,32 (s, 3H).

5-Metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida; p.f. 142-144°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 5,20 (bs, 2H), 2,53 (s, 3H).

3-[4-(4-Nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida; p.f. 145-147°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,3 (bs, 2H).

3-[4-(3-Cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida; p.f. 180-181°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,27 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,27 (bs, 2H).

Ejemplo 2

5-Metanosulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida

5 A una solución de 5-tiometil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida (122 mg, 0,375 mmol) en CHCl_3 a 0°C se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico sólido (57-86%; 129 mg). Después de varias horas a 0°C , se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sólido y se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió la reacción a una mezcla de agua/EtOAc. La capa acuosa se lavó con EtOAc y las capas de EtOAc reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a sequedad. Por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 1:1) se obtuvieron 74 mg (58%) del sulfóxido como un sólido blanco, p.f. 92°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,79 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,38 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,14 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,06 (d, 4H, J = 8,4 Hz), 5,45 (br s, 2H), 3,05 (s, 3H).

Ejemplo 3

3-[4-(4-Aminofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida

15 Se pasó una corriente de nitrógeno durante 5 min a través de una solución de 3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida (100 mg, 0,308 mmol) en etanol, y después se añadió paladio (al 10% sobre carbono, 20 mg). Se agitó la mezcla bajo 275,8 KPa de hidrógeno durante 16 horas. Se filtró entonces la mezcla a través de un lecho de Celita y se sometió el filtrado a reparto entre agua y se separó el disolvente a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar 57 mg (60%) del compuesto del título como un sólido, p.f. 158-160°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,22 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 (bs, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,25 (bs, 1H), 3,61 (bs, 2H).

Ejemplo 4

3-[4-(2-Cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida

30 Se formó por calentamiento una solución de 3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida (65 mg, 0,192 mmol) en etanol. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente, se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, y se añadió paladio al 10% sobre carbono (25 mg). Se agitó la mezcla durante 16 horas bajo un balón lleno con hidrógeno. Se filtró entonces la mezcla a través de un lecho de Celita y se sometió el filtrado a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar el producto crudo. Por purificación mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 60:40) se obtuvieron 15 mg (26%) del compuesto del título como un sólido. TLC Rf = 0,38 (hexano/acetato de etilo 60:40). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,30 (bs, 2H).

Ejemplo 5

1-[3-[4-(4-Nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona

45 Una solución de 3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol (0,16 g, 0,57 mmol) en piridina (12 mL) se trató con anhídrido acético puro (1,0 mL, 1,0 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó entonces la reacción con acetato de etilo, se lavó varias veces con una solución acuosa 2 N de HCl, se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 116 mg (63%) del compuesto del título. TLC Rf 0,78 (hexano/acetato de etilo 70:30). ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H).

Ejemplo 6

2-Metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-propan-1-ona

60 Una mezcla de 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol (123 mg, 0,52 mmol) y NaH (28 mg, 0,70 mmol) en 5 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro de isobutirilo puro (80 μL , 0,75 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Se sometió entonces la reacción a reparto entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Por cromatografía en columna (EtOAc al 5% en hexano) se obtuvieron 127 mg (80%) del compuesto del título como un sólido blanco, p.f. 49-51°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 8,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,12-7,08 (m, 4H), 6,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 1,78 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Ejemplo 7

1-Metanosulfonil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol

- 5 A una solución de 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol (125 mg, 0,529 mmol) en piridina (10 mL) a temperatura ambiente se añadió cloruro de metanosulfonilo puro (50 μ L, 0,64 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con agua. Por cromatografía en columna se obtuvieron 152 mg (91%) del compuesto del título como un sólido blanco, p.f. 136°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,72 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H).

Ejemplo 8

1-[2-(Metanosulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol

- a) 2-[2-[5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]etil]-isoindol-1,3-diona. Una solución de 2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]etanol (210 mg, 0,704 mmol), trifenilfosfina (249 mg, 0,949 mmol) y ftalimida (149 mg, 1,01 mmol) en 5 mL de THF seco, se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota con una jeringa azodicarboxilato de dietilo puro (145 μ L, 160 mg, 0,919 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La TLC (CH₂Cl₂/EtOAc 9:1) indicó que la reacción no era completa y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales. Se enfrió entonces la reacción en un baño de hielo-agua y se sofocó con una solución de salmuera. Se añadió agua y se separó la capa acuosa y se lavó con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se disolvió en EtOAc/hexano 1:1 con un mínimo de CH₂Cl₂ añadido para dar una solución límpida. La solución resultante se añadió a 11 cm de gel de sílice rápido en una columna de 4 cm de diámetro. Por elución con EtOAc/hexano 1:1 se obtuvieron 218 mg del producto deseado contaminado con 1,2-bis(etoxycarbonil)hidrazina. Por cromatografía en columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/EtOAc 9:1) se obtuvieron 196 mg (65%) de producto puro, p.f. 126-127°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,76-7,64 (m, 4H), 7,48 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,10-6,99 (m, 4H), 6,82 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,49 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,96 (t, 2H, J = 7 Hz).

- b) 1-[2-(Metanosulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol. Una suspensión de 2-[2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]etil]-isoindol-1,3-diona (126 mg, 0,295 mmol) en 3 mL de una solución 2 M de MeNH₂ en MeOH, se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después se concentró la reacción a sequedad. Por cromatografía en columna (34 cm de gel de sílice rápido en una columna de 2 cm de diámetro; eluida con CHCl₃/MeOH 9:1) se obtuvieron 36 mg de la amina deseada. Una solución de esta amina (34 mg, 0,12 mmol) en 1 mL de piridina se trató con cloruro de metanosulfonilo puro (22 μ L, 32 mg, 0,28 mmol) añadido con una jeringa. Después de agitar durante la noche, se añadieron gota a gota con una jeringa 50 μ L (74 mg, 0,65 mmol) adicionales de cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar durante la noche, se diluyó la reacción con EtOAc y se extrajo con una solución acuosa 1 M de HCl (1 x 15 mL y 1 x 5 mL). Se volvió a extraer la capa acuosa con EtOAc y las capas de EtOAc reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se añadió el residuo a 4,5 g de gel de sílice rápido en una columna de 1 cm de diámetro. Por elución con 140 mL de EtOAc/hexano 3:1 se obtuvieron 43 mg (95%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro, p.f. 96-98°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,53 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,10-7,05 (m, 4H), 7,25 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,29 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,45 (br t, 1H, J = 6 Hz), 4,26 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 9

1-(2-Carbamoiloxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol

- Una solución de 2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]etanol (118 mg, 0,40 mmol) en 1 mL de tolueno se trató con cianato de sodio sólido (2 equivalentes; 53 mg, 0,82 mmol) añadido en una porción. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético puro (60 L, 89 mg, 0,78 mmol) con una jeringa. Se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción había solidificado completamente y se añadió 1 mL de tolueno adicional. Después de agitar durante la noche, se volvió a enfriar la reacción a 0°C y se diluyó con 3 mL de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Se reunieron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Por cromatografía en columna (13 cm de sílice rápida en una columna de 2 cm de diámetro eluida con 600 mL de CH₂Cl₂/EtOAc 3:2) se obtuvieron 21 mg (15%) del carbamato como un sólido, p.f. 120-125°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,57 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,10-7,05 (m, 4H), 7,02 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 2 Hz), 4,60 (br s, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,35 (t, 2H).

Ejemplo 10

3-[4-(4-Fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol

5 a) *4-Acetil-4'-fluoro-difeniltioéter*. Una mezcla de 4'-fluoroacetofenona (0,98 g, 7,1 mmol), 4-fluorotiofenol (1,0 g, 7,8 mmol) y K_2CO_3 (0,88 g, 6,4 mmol) se calentó en 50 mL de N,N-dimetilacetamida a 155°C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se sofocó la reacción con 50 mL de agua. Se utilizó cloroformo (2 x 50 mL) para extraer el producto. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa 2 N de NaOH y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El aceite que se obtuvo se disolvió en 300 mL de éter y se lavó
10 cuatro veces con agua para separar la N,N-dimetilacetamida. Se secó la solución etérea sobre Na_2SO_4 y se evaporó para dar 1,9 g de 4-acetil-4'-fluoro-difenil-tioéter como un aceite.

b) *3-[4-(4-Fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol*. Una solución de 4-acetil-4'-fluoro-difenil tioéter (0,75 g, 3,1 mmol) y dimetilacetato de N,N-dimetilformamida (0,47 mL, 3,4 mmol) en 6 mL de DMF se calentó a 155°C durante la noche.
15 Una vez a temperatura ambiente, se vertió la solución sobre 30 mL de agua. Se utilizó EtOAc (2 x 100 mL) para extraer el producto. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua tres veces, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar 0,85 g de un aceite pardo oscuro. Una solución del aceite en 6 mL de EtOH que contenía hidrato de hidrazina (0,47 mL, 15,3 mmol) se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertieron 30 mL de agua sobre la mezcla de reacción. Se utilizó EtOAc (2 x 75 mL) para extraer el producto. Se separó la capa
20 orgánica, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto crudo se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40% en hexano, para dar 0,65 g (79%) del compuesto del título como un aceite amarillo, TLC Rf = 0,45 (EtOAc/hexano 1:1). 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,95 (s, 1H, NH), 7,83 (br s, 1H), 7,81, 7,44 y 7,29 (m, 8H, PhH), 6,72 (br s, 1H).

25 Ejemplo 11

3-[4-(4-Fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida

30 Una solución de 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol (85 mg, 0,31 mmol) en 1,5 mL de ácido acético glacial se trató con una solución de cianato de sodio (31 mg, 0,47 mmol) en 0,5 mL de agua. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó entonces la suspensión con 10 mL de EtOAc, dando como resultado una solución amarilla que se lavó con agua y solución saturada de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. Se trituró el residuo con 3 mL de EtOAc al 25% en hexano. Se recogió el sólido blanco así formado por
35 filtración y se secó para dar 65 mg (66%) del compuesto del título, p.f. 150-155°C (TLC Rf = 0,22 (EtOAc al 25% en hexano)). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H, pirazol H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 2H, PhH), 7,48-7,06 (m, 6H, PhH), 6,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H, pirazol H), 5,31 (br s, 2H, NH_2).

40 Ejemplo 12

2-[5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]etanol

Una solución de 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-propenona (1,00 g, 3,50 mmol) y 2-hidroxietilhidrazina (307 mg, 4,03 mmol) en 8 mL de EtOH, se calentó a reflujo durante 2 horas. La TLC indicó una reacción incompleta y se añadieron 88 mg (1,12 mmol) adicionales de la hidrazina. Después de 3,5 horas a reflujo, se dejó enfriar la reacción y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc y se añadió a 12,5 cm de gel de sílice rápido en una columna de 4 cm de diámetro. Por elución con EtOAc al 100% se obtuvieron 920 mg (88%) del producto como una
45 mezcla 10:1 de 1,5-isómero y 1,3-isómero. Se suspendió la mezcla (900 mg) en 5 mL de piridina, se enfrió en un baño de hielo-agua y se trató con anhídrido acético puro (355 μ L, 384 mg, 3,76 mmol) añadido gota a gota con una jeringa. La solución límpida resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la reacción en un baño de hielo-agua y se añadió a 35 mL de una solución acuosa 2 N de HCl enfriada en hielo y 30 mL de EtOAc. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. Después de secar (Na_2SO_4), se separó el disolvente a vacío. Por cromatografía en columna (12 cm de sílice rápida en una columna de 4 cm de diámetro, elución
50 con 600 mL de EtOAc al 5%/CH $_2$ Cl $_2$ y 200 mL de EtOAc al 10%/CH $_2$ Cl $_2$, 300 mL de EtOAc al 15%/CH $_2$ Cl $_2$, y 100 mL de cada uno de EtOAc al 20%/CH $_2$ Cl $_2$ y EtOAc al 30%/CH $_2$ Cl $_2$) se obtuvieron 737 mg del 1,5-pirazol deseado (Rf en EtOAc al 5%/CH $_2$ Cl $_2$ 0,28) y 100 mg del 1,3-isómero (Rf en EtOAc al 5%/CH $_2$ Cl $_2$ 0,52).

A una solución del 1,5-isómero (719 mg, 2,11 mmol) en 10 mL de MeOH enfriada en un baño de hielo-agua se
60 añadió K_2CO_3 sólido (283 mg, 2,05 mmol) en una porción. Después de agitar durante 1 hora, se añadieron 1,3 mL de una solución acuosa 2 N de HOAc, gota a gota con una jeringa. Se añadió entonces la reacción a 25 mL de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Se reunieron las capas de EtOAc y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. Se trituró el aceite amarillo claro así formado con hexano dando 555 mg (88%) del compuesto del título como un sólido amarillo claro, p.f. 71-72°C. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 7,55 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 7,10-7,00 (m, 6H), 6,29 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,20 (m, 2H), 4,00 (m, 2H),
65 3,72 (t, 1H, J = 6,2 Hz).

Ejemplo 13

Dimetilamida del ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxílico

- Una solución de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol (467 mg, 1,84 mmol) en 7 mL de THF que contenía 0,3 mL (2,13 mmol) de trietilamina se trató con 0,3 mL (3,2 mmol) de cloruro de dimetilcarbamilato añadido con una jeringa. No se observó ninguna reacción a temperatura ambiente. Se añadieron 0,3 mL adicionales de cloruro de dimetilcarbamilato y se calentó la reacción a reflujo durante la noche. Se añadió entonces la reacción a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. La capa acuosa se lavó con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. Por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 7/3) se obtuvieron 282 mg del compuesto del título como un aceite amarillo que solidificó en reposo, p.f. 59-63°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,15 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 7,80 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,06-6,88 (m, 6H), 6,62 (d, 1H, J = 2,7 Hz), 3,30 (br s, 6H).

Ejemplo 14

1-Bencil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol

- A una solución de 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-propenona (580 mg, 2,04 mmol) en EtOH se añadió dihidrocloruro de bencil-hidrazina (500 mg, 2,49 mmol). Se calentó la reacción a reflujo hasta que la TLC demostró el consumo completo de la enona de partida. Se dejó enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se añadió agua/EtOAc. Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc. Las capas de EtOAc reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Por purificación por cromatografía en columna (gradiente de hexano/EtOAc de 9:1 a 8:2) se obtuvieron 220 mg del compuesto del título como un aceite. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,59 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,30-6,90 (m, 13H), 6,32 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 5,34 (s, 2H).

Ejemplo 15

2-[3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona

- Una solución de éster etílico del ácido [5-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]-acético (104 mg, 0,306 mmol) en 1 mL de MeOH se trató con pirrolidina pura (0,1 mL, 85 mg, 1,20 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 días, se concentró la reacción a sequedad. Se trituró el residuo sólido con hexano, dando 80 mg (71%) de la amida como un sólido, p.f. 90-95°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,58 (br s, 1H), 7,46 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,10-6,98 (m, 6H), 6,30 (br s, 1H), 3,51 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,44 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 1,98 (p, 2H, J = 6,6 Hz), 1,85 (p, 2H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 16

2-(N-Metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol

- Se preparó la metilamida similarmente dejando que el éster etílico del ácido [5-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]-acético reaccione con metilamina en MeOH, p.f. 132-135°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,64 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,28 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,10-7,00 (m, 4H), 7,01 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,38 (br s, 1H), 6,35 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 4,77 (s, 2H), 2,83 (d, 3H, J = 5,4 Hz).

Las siguientes amidas se prepararon utilizando el procedimiento descrito para la metilamida:

- 2-{5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-il-etanona; Rf 0,30 (CH₂Cl₂/MeOH 10:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,10-7,01 (m, 6H), 6,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,42 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H).
- 1-{5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol; Rf 0,59 (EtOAc al 100%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 6H), 6,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,06 (s, 6H).
- 1-{5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-propan-2-ona; Rf 0,53 (EtOAc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), (m, 6H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).
- 1-Morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-etanona; Rf 0,40 (CHCl₃/MeOH 19:1); p.f. 122-124°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,13-7,02 (m, 6H), 6,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 6H), 3,51-3,50 (m, 2H).

Ejemplo 17

2-[5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]-acetamida

A una solución de 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-propanona (860 mg, 3,0 mmol) en EtOH se añadió hidrocloreto de hidrazinoacetato de etilo (580 mg, 3,64 mmol) como un sólido en una porción. Después de 1 hora a reflujo, se dejó enfriar la reacción y se sometió a reparto entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas de EtOAc reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Por cromatografía en columna (EtOAc al 2%/CH₂Cl₂) se obtuvo el éster etílico deseado (1,5-isómero; R_f 0,28 EtOAc al 5%/CH₂Cl₂) y su 1,3-isómero (R_f 0,68 EtOAc/CH₂Cl₂). Una solución del 1,5-isómero en MeOH se trató con una solución acuosa de NH₄OH y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después del tratamiento descrito para el éster etílico y cromatografía en columna (EtOAc al 100%) se obtuvieron 276 mg del compuesto del título como un sólido blanco, p.f. 168-169°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,65 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,10-7,00 (m, 6H), 6,35 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,30 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 4,78 (s, 2H).

Ejemplo 18

2-[3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]-acetamida

Por reacción del 1,3-isómero utilizando el método descrito en el ejemplo 17 para su 1,5-isómero, se obtuvieron 35 mg del compuesto del título como un sólido blanco, p.f. 145°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,76 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,1 Hz), (m, 6H), 6,59 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,40 (br s, 1H), 5,45 (br s, 1H), 4,83 (s, 3H).

Ejemplo 19

3-[5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]-propionamida

Por reacción de 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-propanona con 2-cianoetilhidrazina como se ha descrito antes, se obtuvo 1-(2-cianoetil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol. Por reacción de una solución del nitrilo con 10 mL de una solución acuosa al 20% de KOH y 4 mL de una solución acuosa al 30% de H₂O₂ a reflujo se obtuvieron 64 mg de la amida como un sólido blanco, p.f. 118-120°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,54 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,10-6,98 (m, 6H), 6,26 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 6,08 (br s, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,39 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,86 (t, 3H, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 20

2-[3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]-pirimidina

A una solución de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol (930 mg, 3,66 mmol) en 15 mL de THF seco se añadieron lentamente 240 mg (6,00 mmol) de NaH. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadieron 500 mg (4,15 mmol) de 2-cloropirimidina en una porción. Se dejó la reacción en agitación durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. Se disolvió el residuo en CHCl₃ y se sometió a cromatografía rápida. Por elución con hexano/EtOAc 3:2 se obtuvieron 994 mg del compuesto del título como un sólido, p.f. 123-125°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,77 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 8,65 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 7,95 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,20 (t, 1H, J = 4,9 Hz), 7,07-6,98 (m, 5H), 6,78 (d, 1H, J = 3,0 Hz).

El siguiente compuesto se preparó utilizando un procedimiento similar pero usando 3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazol:

2-[3-[4-(4-Trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il]pirimidina, p.f. 141-144°C.

Ejemplo 21

4-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol

a) *1-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]etanona*. Una mezcla de 4-fluorofenol (4,45 g, 39,3 mmol), 4-fluoroacetofenona (4,4 mL, 36 mmol), y carbonato de potasio (13 g, 94 mmol) en DMF (40 mL) se mantuvo a reflujo durante la noche. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y después se sometió a reparto entre acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL). Se extrajo la capa acuosa separada con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas de acetato de etilo reunidas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 N, 200 mL), se lavaron dos veces con agua (200 mL cada una), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite oscuro. El aceite solidificó en reposo a temperatura ambiente durante la noche. El peso de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona cruda fue de 6,7 g (80%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,11-7,06 (m, 4H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H).

ES 2 345 921 T3

b) *2-Bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona*. A una solución de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona (2,1 g, 9,1 mmol) y ácido bromhídrico acuoso (3 gotas) en metanol (50 mL) se añadió gota a gota una solución de bromo (0,6 mL, 11,6 mmol) en metanol (20 mL). Después de la adición, se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se sometió entonces la solución a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa separada se extrajo una vez más con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite, que solidificó en reposo (2,5 g, 87%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,10-7,06 (m, 4H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,39 (s, 2H).

c) *4-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol*. Una solución de 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona (0,547 g, 17,7 mmol) en formamida (25 mL) se mantuvo a reflujo a 190°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la solución a temperatura ambiente y se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica 3 veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a presión reducida para dar un aceite. Se purificó el aceite por cromatografía en columna (gel de sílice rápido, acetato de etilo/metanol 9:1) para dar 94 mg (21%) del compuesto del título, p.f. 165-168°C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,5,4,9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar:

4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol: ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,0, 12,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,2,8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04-6,93 (m, 5H).

Sal hidroc্লoruro de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol; la base libre preparada anteriormente se disolvió en cloroformo y se añadió una solución 1 N de HCl en éter hasta que tuvo lugar la precipitación. Se evaporó la mezcla a presión reducida para obtener la sal. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 14,8 (bs, 2H), 9,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,4 Hz, 3H), 7,11 (dd, J = 4,5,8,7 Hz, 2H).

4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol; ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98-6,80 (m, 1H); p.f. 144-148°C.

Sal hidroc্লoruro de 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,7 Hz, 2H); p.f. 192-195°C.

Sal hidroc্লoruro de 4-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 10,5, 1,8 Hz, 1H), (m, 2H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H); p.f. 216-220°C.

Sal hidroc্লoruro de 4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-imidazol; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 15,0 (bs, 2H), 9,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 2H); p.f. 230-232°C. El intermedio 1-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]etanona se preparó a partir de 4-hidroxiacetofenona y 4-fluorobenzotrifluoruro utilizando el método descrito para la síntesis de la 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona.

Ejemplo 22

4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazol

Una solución de hidroc্লoruro de acetamidina (120 mg, 1,71 mmol) en DMF se trató con 2 mL (2,0 mmol) de una solución 1 M de *terc*-butóxido de potasio en THF. La mezcla resultante se calentó a 95°C durante 1 hora. Se añadió 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]etanona sólida (preparada como se describe para la 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona; 345 mg, 1,00 mmol) y se agitó la reacción a 95°C durante la noche. Una vez a temperatura ambiente, se sometió la mezcla a reparto entre agua y EtOAc. La capa acuosa separada se extrajo una vez con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Por cromatografía en columna (EtOAc al 100%) se obtuvieron 86 mg del imidazol como un sólido, TLC Rf 0,54 (MeOH al 5%/EtOAc). ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,53 (dd, 1H, J = 11,9, 1,6 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,16 (s, 1H), (m, 5H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 23

4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida

a) *2-Ciano-4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol*. Una mezcla de 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol crudo (preparado a partir de 4,14 g de 2-bromo-1-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanona y 35 mL de formamida como se ha descrito anteriormente), KOH sólido (2,57 g) y MeI (1 mL), se calentó a reflujo durante la noche.

ES 2 345 921 T3

Después de filtración, se concentró la reacción a sequedad y se purificó el residuo por cromatografía rápida, obteniéndose 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol como un sólido. A una solución de 4-(dimetilamino)piridina (1,34 g, 10,9 mmol) en 30 mL de DMF seca a -10°C se añadió bromuro de cianógeno (solución 5,0 M en MeCN; 2,1 mL, 10,5 mmol), dando un precipitado amarillo pálido. Se añadió 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol sólido (1,39 g, 4,86 mmol) y se calentó la reacción a 60°C durante la noche. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se añadió a agua y EtOAc. La capa acuosa separada se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (3 x), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo oleoso se purificó por cromatografía rápida (gradiente de hexano/EtOAc de 8,5/2,5 a 7/3) obteniéndose 713 mg de 2-ciano-4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol como un sólido, p.f. 109-110°C (Rf 0,42, hexano/EtOAc 7/3) junto con 122 mg de 4-ciano-4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol, p.f. 169-170°C (Rf 0,32, hexano/EtOAc 7/3). ¹H NMR (2-ciano; CDCl₃): δ 7,65 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,06 (dt, 1H, J = 9,3, 5,4 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,98-6,80 (m, 2H), 3,65 (s, 3H). ¹H NMR (4-ciano; CDCl₃): δ 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,09 (dt, J = 8,7, 5,7 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,00-6,82 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

b) 4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida. Una mezcla de 2-ciano-4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol (0,40 g, 1,27 mmol), etilendiamina (0,3 mL, 4,5 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (110 mg, 0,58 mmol) en etilenglicol, se calentó a reflujo durante 20 horas. Por tratamiento como se ha descrito antes y cromatografía en columna (gradiente desde 100% de EtOAc a 5% de MeOH en EtOAc) se obtuvieron 47 mg del compuesto del título como un sólido amarillo, p.f. 183-187°C. ¹H NMR (CDCl₃): δ 10,44 (br s, 1H), 7,38 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,10-6,80 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 3,32 (s, 3H).

Ejemplo 24

2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol

Una mezcla de 4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo (720 mg, 3,38 mmol), etilendiamina (0,3 mL, 4,4 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (420 mg, 2,20 mmol) en etilenglicol, se calentó a reflujo durante 48 horas. Una vez a temperatura ambiente, se añadió a la reacción una solución acuosa 2 N de NaOH. Se aisló el precipitado resultante por filtración y se continuó sin purificación adicional. Una solución de la imidazolina (0,53 g, 2,0 mmol) en 20 mL de tolueno se trató con Pd al 10%/C (0,53 g) y se calentó a reflujo durante 40 horas. Se sometió la reacción a reparto entre 100 mL de EtOAc y 200 mL de una solución acuosa 2 N de NaOH. La capa orgánica separada se filtró a través de un lecho de Celita y se evaporó para dar un sólido. Una solución de la base libre en MeOH se trató con HCl/éter y se evaporó para dar la sal hidrocloreto, p.f. 86-91°C. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 14,8 (br s, 2H), 8,11 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,76 (s, 2H), 7,31 (t, 2H, J = 8,9 Hz), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,19 (d, 2H, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 25

2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-bencimidazol

Una mezcla de ácido 4-(4-fluorofenil)benzoico (190 mg, 0,88 mmol) y fenilendiamina (133 mg, 1,22 mmol) en 25 g de ácido polifosfórico se calentó a 150°C durante la noche. Una vez a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con agua. Se lavó el sólido resultante con agua, se secó y se cromatografió (gradiente de hexano/EtOAc de 8/2 a 7/3) obteniéndose 104 mg (39%) del bencimidazol como un sólido, p.f. 243-245°C. Rf 0,40 hexano/EtOAc 7/3. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12,8 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,29 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Ejemplo 26

2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida

A una solución de 0,56 g (6,83 mmol) de acetato de sodio en 10 mL de agua se añadieron 1,29 g (4,78 mmol) de 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoroacetona. La solución resultante se templó durante 30 minutos y después se enfrió en un baño de hielo/agua. Se añadió una solución de 4-(fluorofenoxi)benzaldehído (789 mg, 3,65 mmol) en MeOH, seguida por 10 mL de una solución acuosa concentrada de NH₄OH. Se añadió MeOH adicional hasta que se formó una solución homogénea. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó la reacción con agua. Se recogió el precipitado así formado, se lavó con agua y se secó. Por cromatografía en columna (gradiente de hexano/EtOAc de 8/2 a 2/3) se obtuvieron 0,6 g de un sólido. Una mezcla de 0,5 g del sólido y 80 mL de una solución acuosa concentrada de NH₄OH se diluyó con MeOH hasta que se formó una solución. Se calentó la reacción en un tubo sellado durante 1,5 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió la mezcla a una mezcla de agua/EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. Por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 1:1) se obtuvo 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carbonitrilo como un sólido. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13,37 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,27 (t, 2H, J = 8,9 Hz), 7,15 (dd, 2H, J = 9,3, 4,5 Hz), 7,08 (d, 2H, J = 8,7 Hz). A una solución del nitrilo en EtOH se añadió 1 g de KOH disuelto en 5 mL de agua y 1,5 mL de una solución acuosa al 30% de H₂O₂. Después

de calentar a reflujo durante 3 horas, se añadió la reacción a agua/EtOAc. Se secó (Na_2SO_4) la capa orgánica, se filtró y se evaporó a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía rápida (EtOAc al 100%) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco. TLC Rf 0,34 (MeOH al 5%/EtOAc). ^1H NMR (CDCl_3): δ 12,90 (br s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,97 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,26 (t, 2H, J = 8,7 Hz), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,07 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

Ejemplo 27

10 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxamida

a) 5-(Butoxicarbonil)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-pirrolidona. A una solución de 2-pirrolidona-5-carboxilato de butilo (Aldrich; 7,41 g, 40 mmol) en CH_2Cl_2 seco (150 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (13,5 g, 61,5 mmol) y Et_3N (12 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, se concentró la reacción a sequedad. El residuo resultante se cromatografió (hexano-EtOAc, 1:1) obteniendo 9,8 g (86%) de 5-(butoxicarbonil)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-pirrolidona como un aceite amarillento. ^1H NMR (CDCl_3): δ 4,63 (dd, 1H, J = 9 Hz, 3 Hz), 4,19 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,72-2,27 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48-1,37 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

b) Éter 4-fluorodifenílico. Una mezcla de 4-fluorofenol (5,6 g, 50 mmol), *terc*-butóxido de potasio (5,6 g, 50 mmol), bromobenceno (7,85 g, 50 mmol) y polvo de cobre (2 g) en DMSO (20 mL), se mantuvo a reflujo durante 18 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (150 mL), y se filtró. Se evaporó el filtrado y el residuo se cromatografió (hexano) para dar 6,0 g (63,8%) del éter como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,25 (dt, 2H, J = 8 Hz, 2,5 Hz), 7,11 (dt, 1H, J = 8 Hz, 2,5 Hz), 7,06-6,98 (m, 6H).

c) Éter 4-bromo-4'-fluorodifenílico. A una solución de éter 4-fluorodifenílico (6,0 g, 32 mmol) y un cristal de I_2 en CS_2 (20 mL) enfriada en un baño de hielo-agua se añadió lentamente bromo (2 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas se concentró la reacción a vacío y el residuo se cromatografió (hexano) para dar 7 g (80%) del éter como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,46-7,42 (m, 2H), 7,10-6,97 (m, 4H), 6,88-6,84 (m, 2H).

d) 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-5-ceto-2-Boc-amino-pentanoato de butilo. A una solución de éter 4-bromo-4'-fluorodifenílico (3,88 g, 14,5 mmol) en THF seco (60 mL) se añadió Mg metal (500 mg, 20,6 mmol) y un pequeño trozo de I_2 . Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 16 horas y se dejó enfriar. Se transfirió la fase líquida con una jeringa a una solución de 5-(butoxicarbonil)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-2-pirrolidona (3,9 g, 13,7 mmol) en THF seco (80 mL) enfriada por debajo de 0°C . Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas y después a reflujo. Una vez a temperatura ambiente, se trató la mezcla de reacción con 10 mL de AcOH al 50% y MeOH (10 mL), se agitó durante 30 minutos y se evaporó. Se disolvió el residuo en EtOAc (300 mL), se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se evaporó, y se cromatografió (hexano-EtOAc, 7:3) obteniéndose 2,4 g (39%) del éster deseado como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,95 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,11-6,85 (m, 6H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,20 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,21-2,94 (m, 2H), 2,35-2,00 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,48-1,36 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

e) 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-p¹-pirrolin-2-carboxilato de butilo. A una solución enfriada (baño de hielo-agua) de 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-5-ceto-2-Boc-aminopentanoato de butilo (2,4 g, 5,36 mmol) en CH_2Cl_2 seco (12 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5 mL). Después de agitar en frío durante 2 horas, se diluyó la reacción con CH_2Cl_2 (200 mL). La solución de CH_2Cl_2 se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para dar 1,69 g (84%) de la pirrolina deseada como un aceite amarillento. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,87 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,12-6,80 (m, 5H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,20 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,21-2,94 (m, 2H), 2,35-2,00 (m, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

f) 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxilato de butilo. Una solución de éster de pirrolina (1,69 g, 4,76 mmol) y 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ; 1,71 g, 5,16 mmol) en CH_2Cl_2 seco (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separó por filtración el sólido así formado, y se evaporó el filtrado a sequedad. Se cromatografió el residuo (hexano-EtOAc, 4:1) para dar 400 mg (24%) del éster pirrol como un sólido, p.f. 133-134°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9,34 (bs, 1H), 7,55 (dd, 2H, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,11-6,96 (m, 6H), 6,50-6,49 (m, 1H), 4,31 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

g) Ácido 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxílico. A una solución del éster pirrol (900 mg, 2,55 mmol) en MeOH (60 mL) se añadió una solución acuosa 2 N de NaOH (15 mL) y la mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 1,5 horas. Una vez a temperatura ambiente, se acidificó la reacción a pH 4 con una solución acuosa 1 N de HCl. Se recogió el precipitado resultante por filtración, se lavó con H_2O y se secó para dar 700 mg (92%) del ácido como un sólido gris, p.f. 154-155°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,86 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 3,6 Hz).

h) 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxamida. A una solución del ácido (356 mg, 1,2 mmol) en DMF (10 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 406 mg, 2,5 mmol). Se calentó la solución a reflujo durante 1 hora,

seguido por la adición de NH_4OAc sólido (1,2 g, 15,6 mmol). Después de 16 horas adicionales a reflujo, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL), se lavó con salmuera, se evaporó, y se cromatografió el residuo (hexano/EtOAc 1/1) para dar 180 mg (51%) de la amida como un polvo blanco sucio, p.f. 218-220°C. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,59 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,52 (bs, 2H), 7,25 (t, 2H, $J = 9$ Hz), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,97 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, 1 Hz), 6,50 (dd, 1H, $J = 4$ Hz, 1,2 Hz).

Ejemplo 28

5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirrol-2-carboxilato de metilo

Una mezcla de ácido 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxílico (300 mg, 1,0 mmol) y SOCl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y la solución resultante se evaporó a sequedad. Se enfrió el residuo en un baño de hielo-agua, y se añadió lentamente una solución 2 M de NH_3 en MeOH (5 mL). Se agitó la reacción durante 2 horas y después se evaporó a sequedad. Se recogió el residuo en CHCl_3 , se evaporó la solución de CHCl_3 , y se cromatografió el residuo (hexano/EtOAc 7/3) para dar 200 mg (64%) del éster metílico como un sólido amarillo claro, p.f. 144-145°C. ^1H NMR (CDCl_3): δ 9,23 (bs, 1H), 7,54 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,11-6,96 (m, 5H), 6,51-6,49 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

Ejemplo 29

2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxamida

a) *Ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico*. Una solución de 4-(4-fluorofenoxi)benzaldehído (1,1 g, 5,1 mmol) en piridina (25 mL), se trató con permanganato de potasio sólido (1,0 g, 6,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se sometió entonces la mezcla a reparto entre una solución acuosa 2 N de HCl y una solución de hexano/acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces más con hexano/acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se filtraron a través de un lecho de Celita. Se lavó el filtrado con una solución acuosa 2 N de HCl, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó a presión reducida para dar 790 mg (67%) del producto deseado como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 12,80 (bs, 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

b) *Éster metílico de N-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]-L-serina*. A una solución enfriada en hielo de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzoico (0,79 g, 3,4 mmol), hidrocloreuro de éster metílico de L-serina (0,59 g, 3,7 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (0,57 g, 3,7 mmol) en DMF (20 mL), se añadieron N-metilmorfolina (82 mL, 7,4 mmol), e hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,72 g, 3,7 mmol). Se dejó que la solución resultante se calentara a temperatura ambiente durante la noche y se sometió entonces a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las capas de acetato de etilo reunidas se lavaron con agua (3 x), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar el producto deseado como un aceite. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 8,51 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,06 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,53 (q, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H).

c) *4,5-Dihidro-2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxilato de metilo*. A una solución de éster metílico de N-[4-(4-fluorofenoxi)benzoil]-L-serina (que se supone que son 37 mmol de la reacción previa) y trifenilfosfina (0,38 g, 6,8 mmol) en acetónitrilo (40 mL), se añadió diisopropiletilamina (1,2 mL, 6,8 mmol) y tetracloreuro de carbono (0,66 mL, 6,8 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 48 horas cuando el análisis por TLC indicó reacción incompleta. Se añadieron a la reacción trifenilfosfina (1,9 g, 7,2 mmol), diisopropiletilamina (1,2 mL, 6,8 mmol) y tetracloreuro de carbono (0,66 mL, 6,8 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a sequedad. Se purificó el sólido resultante por cromatografía en columna obteniéndose 910 mg (89%) del producto deseado. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 7,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,95 (dd, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,64-4,25 (m, 2H), 3,71 (s, 3H).

d) *2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxilato de metilo*. Una mezcla de 4,5-dihidro-2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxilato de metilo (0,91 g, 2,88 mmol), dióxido de manganeso (2,2 g, 85%, 21,5 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (1,2 g) en benceno (30 mL), se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Se añadieron 1,2 g (11,7 mmol) adicionales de dióxido de manganeso y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas más. Una vez que se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celita. Se extrajo el filtrado dos veces con diclorometano y las capas de diclorometano reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar el producto como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (CDCl_3): 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,11-7,02 (m, 6H), 3,98 (s, 3H).

e) *2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-oxazol-4-carboxamida*. El éster metílico crudo preparado antes se disolvió en MeOH y se añadió una solución acuosa de hidróxido de amonio (10 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante

varias horas, el análisis por TLC demostró que la reacción era incompleta. Se añadieron 10 mL adicionales de una solución acuosa de hidróxido de amonio, y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se sometió entonces a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo 2 veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar el producto crudo. Por purificación mediante cromatografía en columna se obtuvieron 227 mg (26%) del compuesto del título como un sólido blanco. p.f. 164°C. ¹H NMR (CDCl₃): 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,15-7,04 (m, 6H), 6,93 (bs, 1H), 5,61 (bs, 1H).

10 Ejemplo 30

4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-tiazol-2-carboxamida

a) *2-Bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-etanona*. Una solución de 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-etanona (2,68 g, 10,8 mmol, preparada como se describe para la 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-etanona) en metanol que contiene una solución acuosa al 48% de HBr (4 gotas) se trató con una solución de bromo (0,61 mL, 11,8 mmol) en metanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante varias horas, la solución se evaporó a vacío. El residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 3,45 g (97%) del bromuro crudo. ¹H NMR (CDCl₃): 7,82 (dd, J = 4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28-7,07 (m, 3H), 6,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H).

b) *4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-tiazol-2-carboxilato de etilo*. Una solución que contiene 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]etanona (1,30 g, 3,97 mmol) y tioxamato de etilo (0,60 g, 4,3 mmol) en etanol, se mantuvo a reflujo durante 16 horas. La solución se sometió entonces a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo/hexano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se evaporaron a presión reducida para dar el producto crudo. Este material se pasó a la siguiente etapa sin purificación. ¹H NMR (CDCl₃): 7,80 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,06-6,97 (m, 5H), 4,51 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,47 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

c) *4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-tiazol-2-carboxamida*. Una solución de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-tiazol-2-carboxilato de etilo crudo en metanol (40 mL) y una solución acuosa de hidróxido de amonio (10 mL), se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron a presión reducida, y se purificaron por cromatografía en columna para dar 765 mg (58%) del compuesto del título como un sólido amarillo, p.f. 183°C. ¹H NMR (CDCl₃): 7,76 (dd, J = 11,7, 2,1 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (bs, 1H), 7,08-7,00 (m, 5H), 5,66 (bs, 1H).

40 Ejemplo 31

3-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida como anticonvulsivo

La capacidad de la 3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida para bloquear las convulsiones máximas inducidas por electroshock (MES) se determinó como se ha descrito previamente.

Se administró 3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida p.o. a ratones, 30 minutos antes del procedimiento de ensayo. El compuesto presentó protección frente a las MES con una ED₅₀ (la dosis que proporciona protección al 50% de los animales) de 3,5 mg/kg.

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se ensayaron en las MES como se ha descrito para la 3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida:

TABLA 1

Evaluación anticonvulsiva después de administración oral a ratones	
Nombre del compuesto	MES p.o. ED₅₀/mg/kg
4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol	4,2
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol	3,2
4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol, hidrocloreto	10
4-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-imidazol, hidrocloreto	7,7
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazol	7,5
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrol-2-carboxilato de metilo	6,0
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxamida	10
3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	7,0
3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	3,1
3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	2,0
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol	8,0
3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	4,5
2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida	2,6
2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-pirimidina	4,7
3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	3,9
2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol	2,9
dimetilamida del ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxílico	8,6
1-[2-(metanosulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol	7,5
1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluoro-fenoxi)fenil]pirazol-1-il}-etanona	4,4
2-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il-1-(4-metil)-piperazin-1-il-etanona	10

Ejemplo 32

Actividad de la 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida como bloqueante de los canales de sodio

Se analizó la 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida en los ensayos electrofisiológico y de unión descritos antes y produjo la inhibición, dependiente de la dosis, de las corrientes de sodio dependientes del voltaje registradas en las células HEK-293 que expresan de forma estable los canales de sodio hSkM1. El efecto bloqueante de este compuesto sobre las corrientes de Na⁺ fue altamente sensible al voltaje de mantenimiento, lo que indica que la 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida se une a los canales de Na⁺ sensibles al voltaje en sus estados inactivados y tiene una potencia débil frente a los canales Na⁺ en estados de reposo (Ragsdale *et al.*, Mol. Pharmacol. 40: 756-765 (1991); Kuo and Bean, Mol. Pharmacol. 46: 716-725 (1994)). La constante de disociación aparente del antagonista (K_d) de este compuesto para los canales de sodio inactivados es -8 nM.

El valor de la K_i (la concentración de un compuesto que produce la mitad de la inhibición máxima) para la 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida y otros compuestos ensayados se presenta en la Tabla 2.

TABLA 2

Evaluación de los compuestos ensayados como bloqueantes de los canales de sodio después de un ensayo electrofisiológico <i>in vitro</i>	
Nombre del compuesto	HSkM1 $K_i/\mu\text{M}$
3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	0,008
3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida	0,015
3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	0,010
3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	0,003
5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida	0,08
3-[4-(nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida	0,011
1-{3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}etanona	0,009
5-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol	0,11
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazol-2-carboxamida	0,02

Ejemplo 33

Actividad de la sal hidrocloreto de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol como bloqueante de los canales de sodio

Se analizó la sal hidrocloreto de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol, en los ensayos electrofisiológico y de unión descritos antes y produjo la inhibición, dependiente de la dosis, de las corrientes de sodio dependientes del voltaje registradas en las células HEK-293 que expresan de forma estable la isoforma rBIIA de los canales de Na^+ . El efecto bloqueante de este compuesto sobre las corrientes de Na^+ fue altamente sensible al voltaje de mantenimiento, lo que indica que el hidrocloreto de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol se une a los canales de Na^+ sensibles al voltaje en sus estados inactivados y tiene una potencia débil frente a los canales Na^+ en estados de reposo (Ragsdale *et al.*, Mol. Pharmacol. 40: 756-765 (1991); Kuo and Bean, Mol. Pharmacol. 46: 716-725 (1994)). La constante de disociación aparente del antagonista (K_d) de este compuesto para los canales de sodio inactivados es 250 nM.

ES 2 345 921 T3

El valor de la K_i (la concentración de un compuesto que produce la mitad de la inhibición máxima) para el hidrocloreto de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol y otros compuestos ensayados se presenta en la Tabla 3.

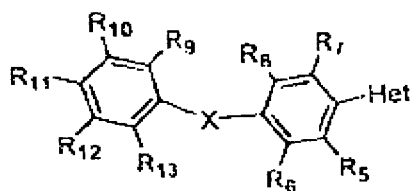
TABLA 3

Evaluación de los compuestos ensayados como bloqueantes de los canales de sodio después de un ensayo electrofisiológico <i>in vitro</i>	
Nombre del compuesto	RBIIA $K_i/\mu\text{M}$
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol, hidrocloreto	0,25
2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}acetamida	1,56
2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}pirimidina	0,42
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol	1,03
4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol, hidrocloreto	0,12
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol, hidrocloreto	1,1
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxamida	1,31

Habiendo descrito ahora completamente esta invención, las personas de experiencia normal en la técnica podrán entender que se puede realizar la misma dentro de un intervalo amplio y equivalente de condiciones, formulaciones y otros parámetros sin afectar al alcance de la invención o a cualquier realización de la misma como se define en las reivindicaciones.

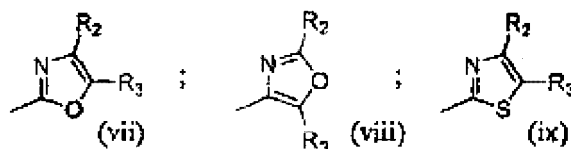
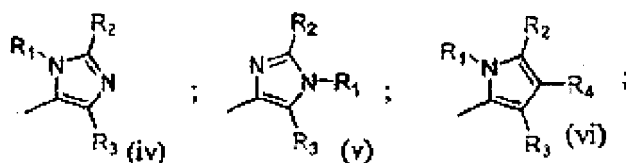
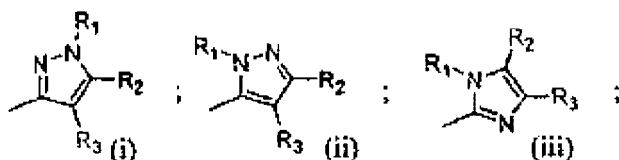
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:

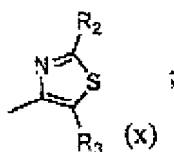


o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que:

Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



y



R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, C(O)R₁₄, CH₂C(O)R₁₄, S(O)R₁₄, y SO₂R₁₄ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, ciano, amino, alquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, y heterociclosulfonilo, o los grupos R en átomos de carbono adyacentes se pueden considerar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o un heterociclo;

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino,

cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquiltiol; o R_9 y R_{10} o R_{10} y R_{11} se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o un heterociclo;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilo, alqueno, alquino, OR_{16} , alquilamino, dialquilamino, alquenilamino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalqueno, arilalquino, arilalquilamino, dialquilaminoalqueno, heterociclo, heterocicloalquilamino, y cicloalquilalquilamino, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos; donde R_{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino; y X es O o S para uso en el tratamiento de un trastorno sensible al bloqueo de los canales de sodio.

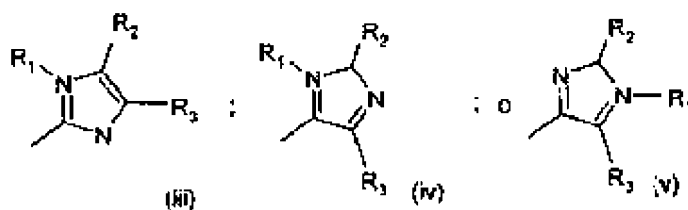
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_{14} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , OR_{16} , amino, alquil(C_{1-6})amino, di(alquil C_{1-6})amino, alqueno(C_{2-6})amino, di(alquil C_{1-6})aminoalqueno C_{2-6} , heterociclo, y heterociclo-alquil(C_{1-6})amino, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es $C(O)R_{14}$ o SO_2R_{14} , X es O o S y R_{14} es amino o alquilo C_{1-6} .

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_1 es heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, o $CH_2C(O)R_{14}$, donde R_{14} es un heterociclo opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquil(C_{1-6})amino, di(alquil C_{1-6})amino, o OR_{16} , donde R_{16} es alquilo C_{1-6} .

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que el heterociclo opcionalmente sustituido es N-morfolinilo, N-pirrolidinilo o N-piperazinilo, opcionalmente sustituidos.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en

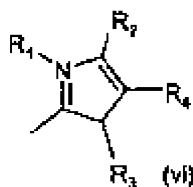


R_1 es H o alquilo; y

R_2 y R_3 son ambos hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 1,

en el que Het es

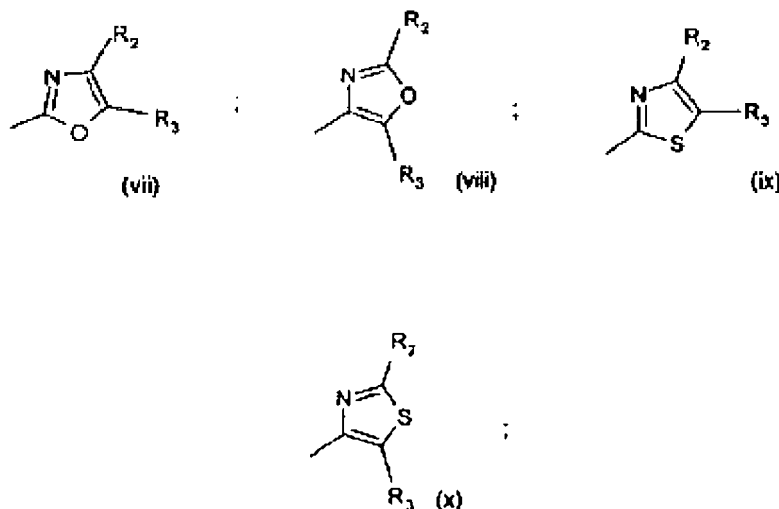


R_1 es hidrógeno;

R_2 se selecciona del grupo que consiste en aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo y heterociclosulfonilo; y

R_3 y R_4 son ambos hidrógeno.

8. El compuesto de la reivindicación 1,
en el que Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_2 - R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , amino-alquilo C_1 - C_6 , amino, alquiltio C_1 - C_6 , ciano, alquil(C_1 - C_6)sulfinilo, hidroxi-alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , aminocarbonilo, alquil(C_1 - C_6)aminocarbonilo, aril(C_6 - C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6 - C_{10})alquil(C_1 - C_6)amino-carbonilo, alquil(C_1 - C_6)carbonilamino, aril(C_6 - C_{10})carbonilamino, aril(C_6 - C_{10})alquil(C_1 - C_6)carbonilamino, alquil(C_1 - C_6)carbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfinilo, alquil(C_1 - C_6)aminosulfinilo, alquil(C_1 - C_6)sulfinilo, y heterociclosulfinilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R_2 - R_4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , amino-alquilo C_1 - C_6 , alquiltio C_1 - C_6 y aminocarbonilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R_5 - R_{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo C_1 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} , cicloalquilo C_4 - C_7 , alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , aril(C_6 - C_{10})alquilo C_1 - C_6 , aril(C_6 - C_{10})alqueno C_2 - C_6 , aril(C_6 - C_{10})alquino C_2 - C_6 , hidroxialquilo C_1 - C_6 , nitro, amino, ureido, ciano, acilamido C_1 - C_6 , hidroxi, tiol, aciloxi C_1 - C_6 , azido, alcoxi C_1 - C_6 , y carboxi.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R_5 - R_8 son todos hidrógeno.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

- 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
- 5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 5-metilsulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(4-aminofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(4-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

ES 2 345 921 T3

3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona;
 5 2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol]propanona;
 1-metanosulfonil-3-(4-fenoxi)fenil-1H-pirazol;
 10 2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-il-etanona;
 1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
 1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-propan-2-ona;
 15 1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-etanona;
 1-[2-(metanosulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 1-(2-carbamoiloxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 20 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol;
 25 2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]etanol;
 dimetilamida del ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxílico;
 1-bencil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 30 2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona;
 2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol;
 35 2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida;
 2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida;
 3-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-propionamida;
 40 3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-pirimidina;
 45 2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina;
 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol;
 50 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 55 4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazol;
 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazol;
 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
 60 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-bencimidazol;
 65 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carbonitrilo;

5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxamida;

5-(4-fenoxifenil)pirrol-2-carboxamida;

5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrol-2-carboxilato de metilo;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxamida; y

4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazol-2-carboxamida

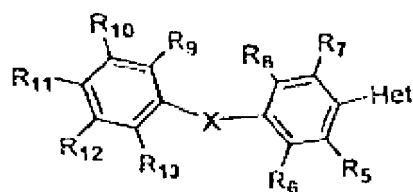
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el tratamiento, prevención o mejora de la pérdida neuronal que sigue a la isquemia general y focal; en el tratamiento, prevención o mejora del dolor o del tinnitus; en el tratamiento, prevención o mejora de la depresión maníaca; en la provisión de anestesia local; o en el tratamiento de las arritmias, o en el tratamiento de las convulsiones.

16. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 15, para tratar, prevenir o mejorar el dolor, y dicho dolor es dolor neuropático, dolor quirúrgico o dolor crónico.

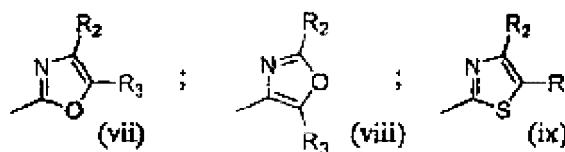
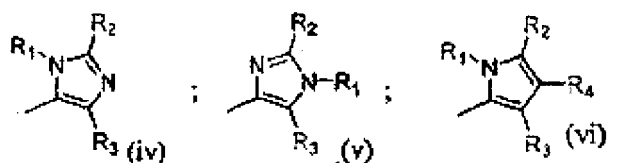
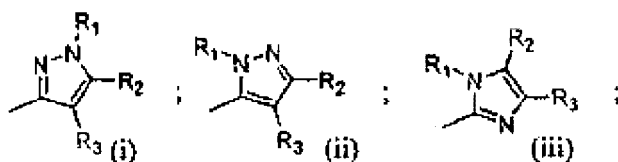
17. Un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en el alivio o prevención de una crisis convulsiva.

18. Un compuesto que tiene la fórmula:

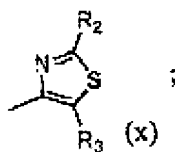


o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que:

Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



y



R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, C(O)R₁₄, CH₂C(O)R₁₄, S(O)R₁₄, y SO₂R₁₄ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, arilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, ciano, amino, alquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, y heterociclosulfonilo, o los grupos R en átomos de carbono adyacentes se pueden considerar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o un heterociclo;

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, arilalquilo, arilalqueno, arilalquino, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, heteroarilalquino, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquiltiol; o R₉ y R₁₀ o R₁₀ y R₁₁ se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo o un heterociclo;

R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilo, alqueno, alquino, OR₁₆, alquilamino, dialquilamino, alquenalilamino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalqueno, arilalquino, arilalquilamino, dialquilaminoalqueno, heterociclo, heterocicloalquilamino, y cicloalquilalquilamino, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos; donde R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, y un metal alcalino; y

X es O o

donde dicho compuesto está radiomarcado con ³H y ¹⁴C.

19. Un radioligando para unirse a un sitio de unión en un canal de sodio, en el que el radioligando comprende un compuesto de la reivindicación 18.

20. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;

5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

5-metilsulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-aminofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona;

ES 2 345 921 T3

- 2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol]propanona;
- 1-metanosulfonil-3-(4-fenoxi)fenil-1H-pirazol;
- 5 2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-il-etanona;
- 1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol;
- 10 1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-propan-2-ona;
- 1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-etanona;
- 1-[2-(metanosulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
- 15 1-(2-carbamoiioxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
- 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol;
- 20 2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]etanol;
- dimetilamida del ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxílico;
- 25 1-bencil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
- 2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona;
- 2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol;
- 30 2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida;
- 2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida;
- 35 3-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-propionamida;
- 3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
- 2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-pirimidina;
- 40 2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina;
- 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
- 45 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol;
- 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
- 4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
- 50 4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazol;
- 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazol;
- 55 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
- 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
- 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-bencimidazol;
- 60 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
- 65 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxamida;
- 5-(4-fenoxifenil)pirrol-2-carboxamida;

5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrol-2-carboxilato de metilo;

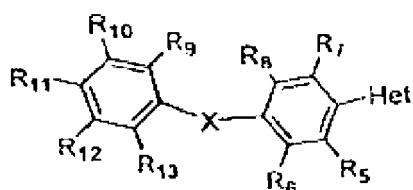
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxamida; y

4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazol-2-carboxamida

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

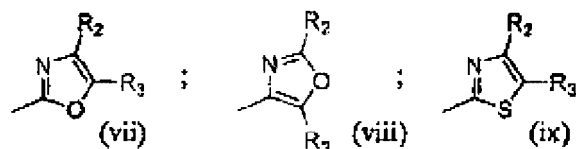
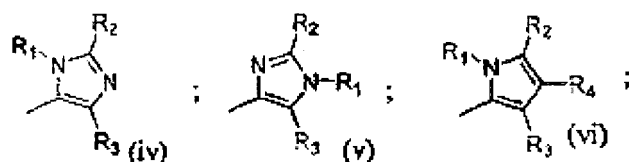
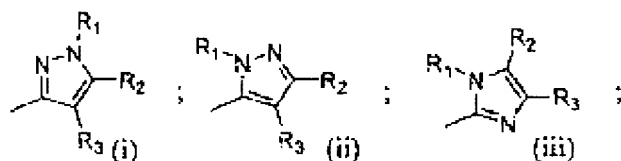
21. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto de la reivindicación 20, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

22. El uso de un compuesto de la fórmula:

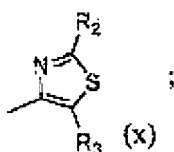


o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en el que:

Het es un heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en



y



R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, C(O)R₁₄, CH₂C(O)R₁₄, S(O)R₁₄, y SO₂R₁₄ todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos;

R₂, R₃, y R₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, arilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, ciano, amino, alquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilamino-carbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbo-
 nilo, heterociclocarbonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilo, y heterociclosulfonilo, o los
 grupos R en átomos de carbono adyacentes se pueden considerar junto con los átomos de carbono a los que
 están unidos para formar un carbociclo o un heterociclo;

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno,
 halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado o parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alque-
 nilo, alquinilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo,
 cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino,
 ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxilo, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido y alquiltiol; o R₉ y
 R₁₀ o R₁₀ y R₁₁ se consideran junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un carbociclo
 o un heterociclo;

R₁₄ se selecciona del grupo que consiste en amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, OR₁₆, alquilamino, dialqui-
 lamino, alquenilamino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilalquilamino,
 dialquilaminoalquenilo, heterociclo, heterocicloalquilamino, y cicloalquilalquilamino, todos los cuales pueden
 estar opcionalmente sustituidos; donde R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcio-
 nalmente sustituido, y un metal alcalino; y

X es O o S

en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar la pérdida neuronal que sigue a la isquemia
 general y focal; para tratar, prevenir o mejorar las enfermedades neurodegenerativas; para tratar, prevenir o mejorar el
 dolor o el tinnitus; para tratar, prevenir o mejorar la depresión maníaca; para proporcionar anestesia local; o para tratar
 las arritmias, o para tratar las convulsiones; o para aliviar o prevenir una crisis convulsiva.

23. El uso de la reivindicación 22, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;

5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

5-metilsulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-aminofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;

1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona;

2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol]propanona;

1-metanosulfonil-3-(4-fenoxi)fenil-1H-pirazol;

2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-il-etanona;

1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-2-metil-propan-2-ol;

1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-propan-2-ona;

ES 2 345 921 T3

1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-etanona;
 1-[2-(metanosulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 5 1-(2-carbamoiloxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazol;
 10 2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]etanol;
 dimetilamida del ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxílico;
 15 1-bencil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol;
 2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona;
 2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol;
 20 2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida;
 2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-acetamida;
 25 3-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-propionamida;
 3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida;
 2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il}-pirimidina;
 30 2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina;
 4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 35 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazol;
 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 40 4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazol;
 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazol;
 45 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxamida;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-bencilimidazol;
 50 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carboxamida;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-carbonitrilo;
 55 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirrol-2-carboxamida;
 5-(4-fenoxifenil)pirrol-2-carboxamida;
 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrol-2-carboxilato de metilo;
 60 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazol-4-carboxamida; y
 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazol-2-carboxamida
 65 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.