

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 076**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/12** (2006.01)

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07D 231/18** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03812289 .1**

96 Fecha de presentación: **14.11.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1567503**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Derivados de pirazol útiles como inhibidores de COX-I**

30 Prioridad:  
**02.12.2002 AU 2002953019**  
**30.12.2002 AU 2002953602**  
**29.04.2003 AU 2003902015**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**20.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**20.04.2012**

73 Titular/es:  
**ASTELLAS PHARMA INC.**  
**3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-KU**  
**TOKYO, JP**

72 Inventor/es:  
**SHIRAI, Fumiyuki;**  
**AZAMI, Hidenori;**  
**KAYAKIRI, Natsuko;**  
**OKUMURA, Kazuo y**  
**NAKAMURA, Katsuya**

74 Agente/Representante:  
**Zea Checa, Bernabé**

**ES 2 379 076 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazol útiles como inhibidores de COX-I.

5 Campo técnico

**[0001]** La presente invención se refiere a compuestos de pirazol que poseen actividad farmacológica, a un proceso para su producción y a una composición farmacéutica que los contiene.

10 Técnica anterior

**[0002]** Se conoce la existencia de dos isoenzimas ciclooxigenasas, la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (Proc. Nat. Acad. Sci. USA 88, 2692-2696 (1991)).

15 **[0003]** Los compuestos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tradicionales poseen actividades inhibitoras tanto de COX-I como de COX-II (J. Biol. Chem., 268, 6610-6614 (1993), etc.). El uso terapéutico de los mismos conlleva a efectos no deseados en el tracto gastrointestinal, tales como úlceras sangrantes, erosivas, gástricas e intestinales, etc.

20 **[0004]** Se describió que la inhibición selectiva de COX-II presentaba actividades antiinflamatorias y analgésicas comparables con los AINE convencionales pero con una menor frecuencia de algunos efectos no deseados (Pro. Nat. Acad. Sci USA, 91, 3228-3232(1994)). Por consiguiente, se han preparado diversos inhibidores selectivos de COX-II. Sin embargo, se describió que estos "inhibidores selectivos de COX-II" presentaban algunos efectos secundarios en el riñón y/o una eficacia insuficiente en dolores agudos.

25

**[0005]** Adicionalmente, algunos compuestos, tales como SC-560, mofezolac, etc, poseen determinada actividad inhibitora selectiva contra COX-I. El documento WO 98/5791 muestra algunos compuestos que poseen dicha actividad. Sin embargo, su selectividad inhibitora contra COX-I no parece ser suficiente para usarlos como un agente analgésico clínicamente aceptable y satisfactorio debido a sus trastornos gastrointestinales.

30

**[0006]** El documento WO 02/05550 muestra algunos derivados de piridina que poseen actividad inhibitora ciclooxigenasa, particularmente actividad inhibitora ciclooxigenasa-I. Adicionalmente, el documento WO 03/04011 presenta algunos derivados de triazol que poseen actividad inhibiendo ciclooxigenasas, particularmente, actividad inhibiendo a la ciclooxigenasa-1. Además el documento WO 99/51580 muestra algunos derivados de triazol que

35

Descripción de la invención

40 **[0007]** La presente invención se refiere a compuestos de pirazol que poseen actividad farmacológica, tal como actividad inhibitora ciclooxigenasa (en lo sucesivo en el presente documento descrita como COX), a un proceso para su producción, a una composición farmacéutica que los contiene y al uso de los mismos.

**[0008]** Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar los compuestos pirazol que poseen una actividad inhibitora COX.

45

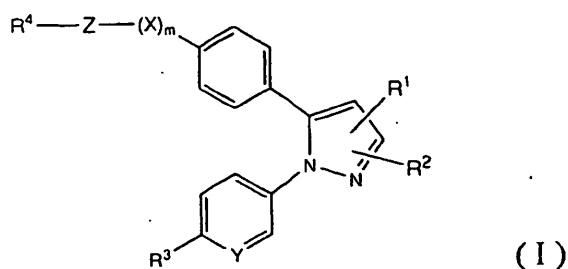
**[0009]** Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso para la producción de compuestos pirazol.

**[0010]** Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga, como ingredientes activos, los compuestos pirazol.

50

**[0011]** Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar un uso de los compuestos pirazol para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades.

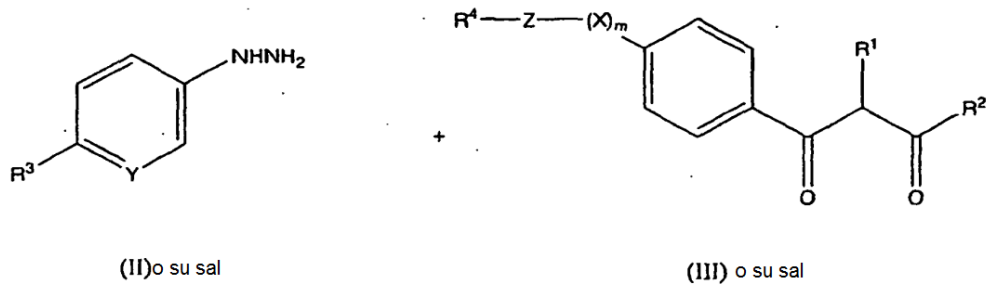
55 **[0012]** Los nuevos compuestos de pirazol de la presente invención pueden representarse por la siguiente fórmula general (I):



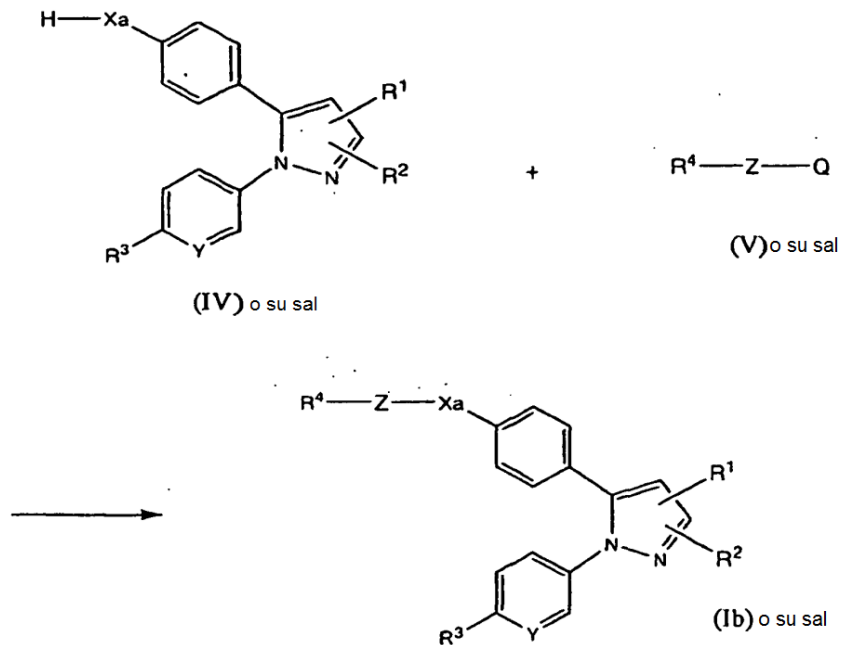
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y, Z y m se definen como en la reivindicación 1, o sales de los mismos.

**[0013]** El compuesto objeto (I) de la presente invención puede prepararse mediante los siguientes

Procedimiento (1)



Procedimiento (2)



procedimientos.

5

**[0014]** En los procedimientos anteriores, cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, Y, Z y m es como se ha definido anteriormente,

Xa es O, y

Q es hidroxilo o un residuo ácido.

10

**[0015]** Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y por tanto pueden existir

en forma de enantiómeros o diaestereoisómeros. La presente invención incluye mezclas e isómeros individuales separados.

**[0016]** Los compuestos de la fórmula (I) también pueden existir en formas tauoméricas y la invención incluye mezclas y tautómeros individuales separados.

**[0017]** Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden estar en forma de un solvato, que se incluye dentro del alcance de la presente invención. Los solvatos incluyen preferentemente un hidrato y un etanolato.

**[0018]** También se incluyen en el alcance de la invención derivados radiomarcados de compuestos de fórmula (I) que son adecuados para estudios biológicos.

**[0019]** En la descripción anterior y posterior de la presente memoria, se exponen en detalle ejemplos adecuados de las diversas definiciones que se incluyen dentro del alcance de la invención a continuación.

**[0020]** El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" pretende indicar un grupo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, salvo que se disponga lo contrario.

**[0021]** De modo que, el "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" y el resto alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en las expresiones "alquilio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo", "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilo" y "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares, y es preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), y de manera más preferida metilo.

**[0022]** El "halógeno" pueden incluir un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, más preferentemente un átomo de cloro.

**[0023]** El "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halógeno" se refiere a un grupo monovalente en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido con uno o más (más preferentemente de 1 a 5 y de manera más preferida de 1 a 3) átomos de halógeno anteriores, tal como fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, trifluorometilo, triclorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3,3-pentafluoroetilo, fluoropropilo, fluorobutilo, fluorohexilo o similares, y es preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con halógeno, más preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con halógeno, más preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, más preferentemente metilo sustituido con flúor y de manera más preferida difluorometilo o trifluorometilo.

**[0024]** El "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo monovalente en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior está sustituido con un grupo OH, tal como hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, 1-hidroxiisopropilo, 2-hidroxiisopropilo, hidroxibutilo, hidroxisobutilo, hidroxio-*terc*-butilo, hidroxihexilo o similares, y es preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con hidroxilo, más preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido con hidroxilo.

**[0025]** El "alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene más de un doble enlace entre dos átomos de carbono, tal como etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, hexenilo y similares, y es preferentemente alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), más preferentemente alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>).

**[0026]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo oxi de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, hexoxi o similares, y es preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y de manera más preferida metoxi.

**[0027]** El "cicloalquilo" y el resto cicloalquilo en los términos "cicloalquilcarbonilo" y "cicloalquiloxi" se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo y similares, y es preferentemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, más preferentemente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, y de manera más preferida ciclopropilo o ciclopentilo.

**[0028]** El "dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino" se refiere a un grupo amino sustituido por los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) anteriores iguales o diferentes, tal como dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, dibutilamino, diisobutilamino, dipentilamino, dihexilamino, etilmetilamino, metilpropilamino, butilmetilamino, etilpropilamino, butiletilamino o similares, y es preferentemente [dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]amino, más preferentemente [dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]amino, y de manera más preferida dimetilamino.

**[0029]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo" y el resto alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo en el término "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino" se refiere a un grupo -CO<sub>2</sub>-[alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)], tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, hexoxicarbonilo y similares, y es preferentemente [alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]carbonilo, más preferentemente etoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo.

**[0030]** El "alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo carbonilo que está sustituido con hidrógeno o los grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) anteriores, tal como formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo o similares, y es preferentemente alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), más preferentemente alcanoilo (C<sub>2</sub>-

C<sub>3</sub>), y de manera más preferida acetilo.

**[0031]** El "cicloalquilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo sustituido con grupo cicloalquilo mencionado anteriormente, tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, 5 cicloheptilcarbonilo, norbornilcarbonilo, adamantilcarbonilo y similares, y es preferentemente [cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)]carbonilo, más preferentemente [cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)]carbonilo, y de manera más preferida ciclopropilcarbonilo.

**[0032]** El "N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo" y el resto N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo en el término "N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilamino" se refieren a un grupo carbamoilo sustituido grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> iguales o diferentes 10 mencionados anteriormente, tal como dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo, dipropilcarbamoilo, diisopropilcarbamoilo, dibutilcarbamoilo, diisobutilcarbamoilo, dipentilcarbamoilo, dihexilcarbamoilo, etilmetilcarbamoilo, metilpropilcarbamoilo, butilmetilcarbamoilo, etilpropilcarbamoilo, butiltilcarbamoilo y similares, y es preferentemente [dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]carbamoilo, más preferentemente [dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]carbamoilo, y de manera más preferida dimetilcarbamoilo o etilmetilcarbamoilo.

**[0033]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halógeno" se refiere a un grupo monovalente en el que el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior está sustituido con uno o más (más preferentemente de 1 a 5, y de manera más preferida de 1 a 3) átomo o 15 átomos de halógeno anteriores, tal como fluorometoxi, clorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoroetoxi, fluoropropoxi, fluorobutoxi, fluorohexiloxi o similares, y es preferentemente 20 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con halógeno, más preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con halógeno, más preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con flúor, más preferentemente etoxi sustituido con flúor, y de manera más preferida 2,2-difluoroetoxi.

**[0034]** El "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con amino" se refiere a un grupo monovalente en el que el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior está sustituido con un grupo amino, tal como aminometilo, 2-aminoetilo, aminopropilo, 1-aminoisopropilo, 2- 25 aminoisopropilo, aminobutilo, aminoisobutilo, amino-*terc*-butilo, aminohexilo o similar, y es preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con amino, más preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con amino.

**[0035]** El "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con carbamoilamino" se refiere a un grupo monovalente en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) anterior está sustituido con un grupo carbamoilamino (grupo urea), tal como carbamoilaminometilo, 2- 30 (carbamoilamino)etilo, carbamoilaminopropilo, 1-(carbamoilamino)isopropilo, 2-(carbamoilamino)isopropilo, carbamoilaminobutilo, carbamoilaminoisobutilo, carbamoilamino-*terc*-butilo, carbamoilaminohexilo, o similar, y es preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>) sustituido con carbamoilamino, más preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con 35 carbamoilamino.

**[0036]** El "arilo" y el resto ar en el término "arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, tal como fenilo, naftilo, indenilo o similar, y es preferentemente arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), más preferentemente fenilo.

**[0037]** El "arilo" se refiere a un grupo carbonilo sustituido con un grupo arilo mencionado anteriormente, tal como benzoilo, naftoilo o similar, y es preferentemente benzoilo.

**[0038]** El "alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo monovalente en el que átomo de oxígeno está sustituido con un grupo alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionado anteriormente, tal como formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, 45 pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo o similar, y es preferentemente [alcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)]oxi, más preferentemente [alcanoil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)]oxi y de manera más preferida acetoxi.

**[0039]** El "alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático divalente de cadena lineal o ramificada, tal como metileno, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, propileno, metilpropileno, butileno, pentileno, hexileno y similar, 50 y es preferentemente alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más preferentemente alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

**[0040]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con arilo" se refiere a un grupo monovalente en el que el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior está sustituido con un grupo arilo mencionado anteriormente.

**[0041]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con hidroxilo" se refiere a un grupo monovalente en el que el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior está sustituido con hidroxilo.

**[0042]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con ciano" se refiere a un grupo monovalente en el que el alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) anterior está sustituido con un grupo ciano, tal como cianometoxi, cianoetoxi, cianopropoxi, cianobutoxi y similares, y es 60 preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con ciano, más preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con ciano, y de manera más preferida cianometoxi.

**[0043]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con amino" se refiere a un grupo monovalente en el que el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior está sustituido con amino.

**[0044]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino" se refiere a un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con un 65

grupo amino mencionado anteriormente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo mencionado anteriormente.

**[0045]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino" se refiere a un grupo monovalente en el que el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior está sustituido con un grupo alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino mencionado anteriormente.

5 **[0046]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con carbamoilamino" se refiere a un grupo monovalente en el que el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anterior está sustituido con un grupo (carbamoil)amino (urea), tal como [(carbamoil)amino]metoxi, [(carbamoil)amino]etoxi, [(carbamoil)amino]propoxi, [(carbamoil)amino]cianobutoxi y similar, y es preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con [(carbamoil)amino], más preferentemente alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) sustituido con [(carbamoil)amino] y de manera más preferida carbamoilaminometoxi.

**[0047]** El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo mencionado anteriormente.

15 **[0048]** El "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfonilamino" se refiere a un grupo sulfonilamino sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionado anteriormente.

**[0049]** Un "grupo heterocíclico" adecuado puede ser uno que contenga al menos un heteroátomo seleccionado entre átomo de nitrógeno, azufre y oxígeno, y pueden incluir un grupo heterocíclico, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico, y un grupo heterocíclico preferido puede ser uno que contenga N, tal como un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.], tetrazolilo [por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.], etc.; un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, etc.];

un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, imidazopiridilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.], quioxalinilo, etc.;

un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, 1H-tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 que contiene 1 a 2 átomos de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,9-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.], oxazolinilo [por ejemplo 2-oxazolinilo, etc.], etc.; un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo, etc.];

un grupo heterocíclico insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzofurazanilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.]; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.], etc.;

un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contienen 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo tiazolidinilo, etc.];

un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.];

un grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno [por ejemplo benzofuranilo, benzodioxolilo, cromanilo, etc.] y similares.

**[0050]** Dicho "grupo heterocíclico" puede estar sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> como se ha ilustrado anteriormente u oxo, en el uno preferido es piperidilo, pirrolilo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo, isoindolo-1,3-diona-2-ilo o 1-metil-1H-imidazolilo.

**[0051]** El resto heterocíclico en la expresión "carbonilo heterocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico mencionado anteriormente y, este es preferentemente piperidilo.

55 **[0052]** El "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-sulfoniloxi" se refiere a un grupo sulfoniloxi sustituido con grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionado anteriormente.

**[0053]** El "alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido con halógeno" se refiere a un grupo alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> mencionado anteriormente sustituido con halógeno mencionado anteriormente, tal como trifluoroacetilo y similares.

60 **[0054]** El "residuo ácido" se refiere a halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), arenosulfoniloxi (por ejemplo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi, etc.), alcanosulfoniloxi (por ejemplo, mesiloxi, etanosulfoniloxi, etc.), y similares.

**[0055]** El compuesto (I) preferido se define en la reivindicación 2.

65 **[0056]** Son sales adecuadas de los compuestos (I), sales no tóxicas convencionales farmacéuticamente aceptables e incluyen una sal metálica, tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal potásica, etc.)

y una sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio, etc.), una sal de amonio, una sal de base orgánica (por ejemplo, sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina, etc.), una sal de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, maleato, tartrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, formiato, toluenosulfonato, trifluoroacetato, etc.), una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, 5 clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, etc.), una sal con un aminoácido (por ejemplo, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, etc.) o similares.

**[0057]** Los procedimientos para preparar los compuestos objeto se explican en detalle a continuación.

10 Procedimiento (1)

**[0058]** El compuesto objeto (Ia) o su sal puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto (II) o su sal con un compuesto (III) o su sal, en condición ácida, por ejemplo, usando ácido acético.

15 **[0059]** Las sales adecuadas de los compuestos (Ia) y (III) pueden ser iguales a las que se han ilustrado para el compuesto (I).

**[0060]** Una sal adecuada del compuesto (II) una sal de adición de ácidos ilustrada para el compuesto (I).

20 **[0061]** La reacción se realiza en un disolvente convencional, tal como agua, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc.), tetrahidrofurano, dioxano, etc. o una mezcla de los mismos.

**[0062]** La temperatura de reacción no es crítica y la reacción se realiza normalmente en refrigeración o calentamiento.

25

**[0063]** De acuerdo con el material de partida, el anillo heterocíclico se forma, pero no forma anillo pirazol. En este caso, se necesita un procedimiento de deshidratación para formar el anillo pirazol.

**[0064]** El procedimiento de hidratación se realiza a la temperatura más alta.

30

Procedimiento (2)

**[0065]** El compuesto objeto (Ib) o su sal, puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto (IV) o su sal, con un compuesto (V) o su sal.

35

**[0066]** Las sales adecuadas de los compuestos (Ia), (IV) y (V) pueden ser las mismas que se han ilustrado para el compuesto (I).

40 **[0067]** Cuando el compuesto (V) que tiene halógeno por Q se usa en esta reacción, la reacción se realiza preferentemente en presencia de una base, tal como metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc.), un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio, calcio, etc.), el hidruro, hidróxido, carbonato o bicarbonato del mismo.

**[0068]** Cuando el compuesto (V) que tiene hidroxilo por Q se usa en esta reacción, la reacción se realiza preferentemente en presencia de azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina.

45

**[0069]** La reacción se realiza normalmente en presencia de un disolvente convencional que no afecte de forma adversa a la reacción, tal como agua, dioxano, un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), acetonitrilo, tetrahidrofurano, ácido acético, N,N-dimetilformamida o una mezcla de los mismos.

50 **[0070]** La temperatura de reacción no es crítica y la reacción puede realizarse en refrigeración o calentamiento.

**[0071]** Para ilustrar la utilidad de los compuestos objetos (I), los datos de ensayo farmacológico de los compuestos (I) se muestran a continuación.

55 [A] ACTIVIDAD ANALGÉSICA:

Efecto de adyuvantes en ratas artríticas:

(i) Método de ensayo:

60

**[0072]** Se estudió la actividad analgésica de una sola dosis de agentes en ratas artríticas.

**[0073]** La artritis se indujo por inyección de 0,5 mg de *Mycobacterium tuberculosis* (Difco Laboratories, Detroit, Mich.) en 50 µl de parafina líquida en la almohadilla trasera derecha de ratas Lewis de 7 semanas de vida. Las ratas 65 artríticas se asignaron al azar y se agruparon (n =10) para el tratamiento farmacológico basándose en el umbral del dolor de las patas traseras izquierdas y en el peso corporal el día 22.

**[0074]** Los fármacos (compuestos de ensayo) se administraron y se midió el umbral del dolor 2 horas después de la administración del fármaco. La intensidad de la hiperalgesia se evaluó mediante el método de Randall y Selitto. El umbral del dolor mecánico de la pata trasera izquierda (pata trasera no inyectada) se determinó comprimiendo la articulación del tobillo con un aparato de presión equilibrado (Ugo Basile Co.Ltd., Varese, Italia). La presión umbral de los chillidos de las ratas o de las ratas que avanzaban con gran esfuerzo, se expresó en gramos. La presión umbral de las ratas tratadas con los fármacos se comparó con la de las ratas no tratadas. Se consideró que una dosis eficaz era la que mostraba la proporción de 1,5.

10 (ii) Resultados del ensayo:

**[0075]**

Compuesto de ensayo (Ejemplo N°)	Dosis (mg/kg)	Coefficiente de analgésico
28	3,2	>1,5
61	3,2	>1,5
181	3,2	>=1,5
240	3,2	>=1,5
248	3,2	>=1,5
250	3,2	>=1,5
254	3,2	>=1,5

[B] Actividad inhibidora contra COX-I y COX-II (Ensayo de sangre completa):

15

(i) Método de ensayo

Ensayo de sangre completa para COX-I

20 **[0076]** Mediante una jeringa se extrajo sangre limpia sin anticoagulantes de voluntarios que habían dado su consentimiento. Aparentemente, los sujetos no presentaban afecciones inflamatorias ni habían tomado ninguna medicación durante al menos siete días antes de la extracción de la sangre.

**[0077]** Para permitir la coagulación de la sangre, se incubaron inmediatamente alícuotas de 500 µl de sangre humana completa con 2 µl de vehículo dimetilsulfóxido o de un compuesto de ensayo a concentraciones finales durante 1 hora a 37 °C. Como blancos se usaron tratamientos apropiados (sin incubación). Al final de la incubación, para detener la reacción, se añadieron 5 µl de indometacina 250 Mm. La sangre se centrifugó a 6000 x g durante 5min a 4 °C para obtener suero. Se mezcló una alícuota de suero de 100 µl con 400 µl de metanol para la precipitación de las proteínas. El sobrenadante se obtuvo centrifugando a 6000 x g durante 5 minutos a 4 °C y se ensayó para TXB<sub>2</sub> usando un kit de inmunoensayo enzimático de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Para un compuesto de ensayo, los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de la producción de tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) con respecto a las incubaciones control que contenían vehículo dimetilsulfóxido.

**[0078]** Los datos se analizaron por lo que a las concentraciones indicadas un compuesto de ensayo cambió el valor logarítmico y se aplicó regresión lineal simple. El valor de CI<sub>50</sub> se calculó por el método de mínimos cuadrados.

Ensayo de sangre completa para COX-II

40 **[0079]** Mediante una jeringa se extrajo sangre limpia sin anticoagulantes de voluntarios que habían dado su consentimiento. Aparentemente, los sujetos no presentaban afecciones inflamatorias ni habían tomado ninguna medicación durante al menos 7 días antes de la extracción de la sangre.

**[0080]** Se incubaron alícuotas de 500 µl sangre humana completa con 2 µl de vehículo dimetilsulfóxido o 2 µl de un compuesto de ensayo a concentraciones finales durante 15 minutos a 37 °C. Después se incubó la sangre con 10 µl de lipopolisacárido 5 mg/ml durante 24 horas a 37 °C para la inducción de COX-II. Como blancos se usaron tratamientos apropiados con PBS (no LPS). Al final de la incubación, la sangre se centrifugó a 6000 Xg durante 5 minutos a 4 °C para obtener plasma. Se mezcló una alícuota de 100 µl de plasma con 400 µl de metanol para la precipitación de las proteínas. El sobrenadante se obtuvo por centrifugación a 6000Xg durante 5 minutos a 4 °C y se ensayó para prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) usando un kit de radioinmunoensayo después de la conversión de PGE<sub>2</sub> en su derivado oximato de metilo de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

**[0081]** Para un compuesto de ensayo, los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de la producción de PGE<sub>2</sub> con respecto al control con respecto a incubaciones de control que contenían el vehículo dimetilsulfóxido. Los datos se analizaron por lo que a las concentraciones indicadas un compuesto de ensayo cambió el valor



logarítmico y se aplicó regresión lineal simple. El valor de  $CI_{50}$  se calculó por el método de mínimos cuadrados.

(ii) Resultados del ensayo:

5 **[0082]**

Compuesto de ensayo (Ejemplo número)	COX-I $CI_{50}$ ( $\mu$ M)	COX-II $CI_{50}$ ( $\mu$ M)
28	< 0,01	> 0,1
61	< 0,01	> 0,1
181	< 0,01	> 0,1
240	< 0,01	> 0,1
248	< 0,01	> 0,1
250	< 0,01	> 0,1
254	< 0,01	> 0,1

**[0083]** A partir de los resultados de los ensayos mencionados anteriormente, parece que el compuesto (I) o las sales del mismo farmacéuticamente aceptables de la presente invención poseen una actividad inhibidora contra COX, particularmente una actividad selectiva de inhibidora contra COX-I.

[C] Actividad inhibidora sobre la agregación de plaquetas

(i) Métodos

15

Preparación de plasma rico en plaquetas.

**[0084]** En frascos de plástico, que contenían citrato de sodio al 3,8% (volumen 1/10), se extrajo sangre de voluntarios humanos sanos. Los sujetos no habían tomado ningún compuesto durante al menos 7 días antes de la extracción de la sangre. De la fracción sobrenadante de la sangre se obtuvo plasma rico en plaquetas después de centrifugación a 12000 rpm durante 10 minutos. El plasma pobre en plaquetas se obtuvo por centrifugación de la sangre restante a 3000 rpm durante 10 minutos.

Medición de la agregación plaquetaria

25

**[0085]** La agregación plaquetaria se midió con un agregómetro (Hema Tracer) de acuerdo con el método turbidimétrico. En el tubo, se pre-incubó plasma rico en plaquetas durante 2 minutos a 37 °C después de la adición de compuestos o vehículos. Para cuantificar los efectos inhibidores de cada compuesto, se determinó el aumento máximo de transmisión de luz a partir de la curva de agregación durante 7 minutos después de la adición de agonista. En este estudio como agonista de la agregación plaquetaria se usó colágeno. La concentración final del colágeno fue de 0,5  $\mu$ g/ml. El efecto de cada compuesto se expresó como un porcentaje de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por agonista en comparación con el tratamiento con vehículo. Los datos se presentaron como media  $\pm$  E.T.M. para seis experimentos. El valor  $CI_{50}$  se obtuvo mediante regresión lineal y se expresó como la concentración del compuesto necesaria para producir una inhibición del 50 % de la agregación plaquetaria inducida por agonista en comparación con el tratamiento con vehículo.

**[0086]** Pareció, a partir de los resultados del ensayo mencionado anteriormente, que el compuesto (I), de la presente invención, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, poseían una actividad inhibidora contra la agregación plaquetaria. Por lo tanto, el compuesto (I) o las sales del mismo farmacéuticamente aceptables son útiles para prevenir o tratar trastornos inducidos por la agregación plaquetaria, tales como trombosis.

**[0087]** Adicionalmente, también se confirmó que los compuestos (I) de la presente invención carecían de los efectos secundarios no deseados de los AINE no selectivos, tales como trastornos gastrointestinales, sangrado, toxicidad renal, afección cardiovascular, etc.

45

**[0088]** Como se ha observado anteriormente, el compuesto objeto (I) de la presente invención o las sales del mismo farmacéuticamente aceptables, posee actividad inhibidora COX y posee fuerte actividad antiinflamatoria, antipirética, analgésica, antitrombótica, anticancerosa y etcétera.

**[0089]** El compuesto objeto (I) y las sales del mismo farmacéuticamente aceptables, son por tanto útiles para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por COX, afecciones inflamatorias, diversos dolores, enfermedades por colágeno, enfermedades autoinmunes, diversas enfermedades inmunológicas, trombosis, cáncer y enfermedades neurodegenerativas en seres humanos o animales usándolos administrados por vía sistémica o tópica.

55

**[0090]** Mas particularmente, el compuesto objeto (I) y sales del mismo farmacéuticamente aceptables son útiles para el tratamiento y/o la prevención de inflamación y dolor agudo o crónico en articulaciones y músculos [por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa, artritis juvenil, periartrosis escapulo-humeral, síndrome cervical, etc.]; lumbago; afecciones cutáneas inflamatorias (por ejemplo quemaduras solares, quemaduras, eccema, dermatitis, etc.); afecciones oculares inflamatorias [por ejemplo conjuntivitis, etc.]; trastornos pulmonares en los que está implicada la inflamación [por ejemplo asma, bronquitis, alveolitis alérgica de los avicultores, neumopatía de los granjeros, etc.]; afecciones del tracto gastrointestinal asociadas con inflamación [por ejemplo úlcera aftosa, enfermedad de Chrohn, gastritis atópica, gastritis variolide, colitis ulcerosa, enfermedad celiaca, ileítis regional, síndrome del intestino irritable, etc.]; gingivitis; menorragia; inflamación; dolor y tumescencia después de cirugía o lesión [dolor después de odontectomía, etc.]; pirexia, dolor y otras afecciones asociadas con inflamación, en particular aquellas en las que los productos lipooxigenasa y ciclooxigenasa son un factor, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, polimiositis, tendinitis, bursitis, periarteritis nodosa, fiebre reumática, síndrome de Sjogren, enfermedad de Behcet, tiroiditis, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, anemia aplásica, miastenia grave, uveitis, dermatitis por contacto, soriasis, enfermedad de Kawasaki, sarcoidosis, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Alzheimer o similares.

**[0091]** Adicionalmente, se espera que el compuesto objeto (I) o una sal del mismo sean útiles como agentes terapéuticos y/o preventivos para enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, enfermedades causadas por hiperglucemia e hiperlipidemia.

**[0092]** El compuesto objeto (I) y una sal del mismo pueden usarse para el tratamiento profiláctico y terapéutico de trombosis arterial, esclerosis arterial, cardiopatías isquémicas [por ejemplo angina de pecho (por ejemplo angina de pecho estable, angina de pecho inestable incluyendo infarto inminente, etc.), infarto de miocardio (por ejemplo infarto de miocardio agudo; etc.), trombosis coronaria, etc.], enfermedades cerebrales isquémicas [por ejemplo infarto cerebral (por ejemplo trombosis cerebral aguda, etc.) trombosis cerebral (por ejemplo embolismo cerebral, etc.) isquemia cerebral transitoria (por ejemplo ataque isquémico transitorio, etc.), espasmo cerebrovascular después de hemorragia cerebral (por ejemplo espasmo cerebrovascular después de hemorragia subaracnoidea, etc.), etc.], enfermedades vasculares pulmonares (por ejemplo trombosis pulmonar, embolismo pulmonar, etc.), trastornos circulatorios periféricos (por ejemplo arteriosclerosis obliterante, tromboangitis obliterante (es decir, enfermedad de Buerger), enfermedad de Raynaud, complicaciones de la diabetes melitus (por ejemplo angiopatía diabética, neuropatía diabética, etc.), flebotrombosis (por ejemplo trombosis de vena profunda, etc.) etc.], complicaciones tumorales (por ejemplo trombosis por compresión) aborto [por ejemplo, trombosis placentaria, etc.), restenosis y reoclusion [por ejemplo restenosis y/o reclusión después de angioplastia coronaria trasluminal percutánea (ACTP), restenosis y reclusión después de la administración de fármacos trombolíticos (por ejemplo activador de plasminógeno tisular (APT), etc.)], formación de trombos en caso de cirugía vascular, sustitución de válvulas, circulación extracorpórea [por ejemplo cirugía (por ejemplo cirugía a corazón abierto, oxigenador de bomba, etc.), hemodiálisis, etc.] o trasplante, coagulación intravascular diseminada (CID) trombocitopenia trombótica, trombocitosis esencial, inflamación (por ejemplo nefritis, etc.), enfermedades inmunes, trombosis atrófica, trombosis reptante, trombosis por dilatación, trombosis saltarina, trombosis mural, etc.

**[0093]** El compuesto objeto (I) y una sal del mismo pueden usarse para la terapia adyuvante con fármacos trombolíticos (por ejemplo APT, etc.) o anticoagulantes (por ejemplo, heparina, etc.).

**[0094]** Además, el compuesto (I) también es útil para inhibir la trombosis durante la circulación extracorpórea tal como diálisis.

**[0095]** Particularmente, se ilustran las siguientes enfermedades: dolores ocasionados por o asociados con artritis reumatoide, osteoartritis, reumatismo lumbar, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis juvenil, etc; lumbago; síndrome cervico- braquial; periartrosis escapulo-humeral; dolor y tumescencia después de cirugía o lesión; etc.

**[0096]** Adicionalmente en el envase comercial, que comprende la composición farmacéutica mencionada anteriormente, la materia que especifica los efectos mencionados anteriormente puede indicarse por escrito.

**[0097]** Con fines terapéuticos, el compuesto (I) de la presente invención y una sal del mismo farmacéuticamente aceptable pueden usarse en una forma de preparación farmacéutica que contiene dichos compuestos como un ingrediente activo, mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un excipiente, orgánico o inorgánico, sólido o líquido adecuado para la administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser capsulas, comprimidos, grageas, gránulos, inhalantes, supositorios, soluciones, lociones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles, cremas o similares. Si se desea, en estas preparaciones puede incluirse sustancias auxiliares, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, tampones y otros aditivos normalmente usados.

**[0098]** Con fines terapéuticos, el agente analgésico de la presente invención puede usarse en una forma de preparación farmacéutica adecuada para la administración oral, parenteral o externa. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser cápsulas, comprimidos, grageas, gránulos, inhalantes, supositorios, soluciones, lociones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles o similares.

**[0099]** Particularmente, el agente analgésico de la presente invención es útil para tratar o prevenir dolores agudos o crónicos asociados con inflamaciones agudas o crónicas en seres humanos o en animales usándolo administrado por vía tópica o sistémica.

5 **[0100]** Aunque la dosificación de la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) variará dependiendo de la edad y afección de cada paciente individual, para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente puede ser eficaz una sola dosis promedio de aproximadamente 0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg del compuesto (I). En general, pueden administrarse cantidades diarias de entre 0,01 mg /  
10 por peso corporal y aproximadamente 1000 mg / por peso corporal.

**[0101]** En la descripción anterior y posterior de la presente memoria, las siguientes abreviaturas y acrónimos significan unas como las que se muestran en la siguiente tabla.

Abreviaturas y Acrónimos	Nombre Completo
AcOEt o EtOAc	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
BuOH, t-BuOH, etc.	butanol, t-butil alcohol, etc.
DME	1,2-dimetoxietano
DME	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et <sub>3</sub> N	trietilamina
EtOH	etanol
IPE	éter diisopropílico
MeOH	metanol
PrOH, i-PrOH o IPA, etc.	propanol, isopropil alcohol, etc.
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
EDCI o WSCD	1-etil-3-[3'-(dimetilamino)propil]carbodiimida
HOBt o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
Pd/C	paladio sobre carbono
MCBA o mCPBA o mcpba	ácido 3-cloroperoxibenzoico
grad.	°C = grado centígrado
min	minuto o minutos
h	hora y horas
conc.	concentrado
ac.	acuoso (por ejemplo solución acuosa de NaHCO <sub>3</sub> )

15 **[0102]** Los siguiente Ejemplos y Preparaciones se dan únicamente con el propósito de ilustrar la presente invención con mayor detalle.

Ejemplo 1-1 (no incluido)

20 (1E)-1-[4-(Metoximetoxi)fenil]-4-metil-1-penten-3-ona

**[0103]** Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5,4 ml) a una solución de 4-mehoximatobenzaldehído (4,52 g) y 3-metil-2-butanona (4,69 g) en etanol (27 ml), y la mezcla se agitó a  
25 temperatura ambiente durante una noche.

**[0104]** La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/n-hexano para dar el compuesto del título  
30 (4,03 g, 63,2%) en forma de un aceite. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,92 (1H, m), 3,48 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz). EM (IEN+): m/z 257 (M+Na).

Ejemplo 1-2 (no incluido)

(1S,2R)- y (1R,2S)-1,2-epoxi-1-[4-(metoximetoxi)-fenil]-4-metil-3-pentanona

5 **[0105]** Se añadieron H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (1,7 ml) y una solución acuosa 3 M de hidróxido sódico (1,7 ml) a una solución de (1E)-1-[4-(metoximetoxi)fenil]-4-metil-1-penten-3-ona obtenido mediante el Ejemplo 1-1 (2,00 g) en etanol:acetona = 3:1 (34 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

**[0106]** La mezcla se concentró al vacío y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con  
10 agua, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar el compuesto diana (2,03 g, 95%) en forma de un aceite.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,05 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,85 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 1,9 Hz), 4,00 (1H, d, J = 1,9 Hz), 5,20 (2H, s), 7,03 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz). EM (IEN+): m/z 273 (M+Na).

15 Ejemplo 1-3 (no incluido)

4-[3-Isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenol

**[0107]** Una mezcla de (1S,2R)- y (1R,2S)-1,2-epoxi-1-[4-(metoximath-oxi)fenil]-4-metil-3-pentanona obtenida  
20 mediante el Ejemplo 1-2 (2,10 g) y clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (1,76 g) en etanol:ácido acético = 20:1 (20 ml) se agitó a 60 °C durante 3h.

**[0108]** La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M. La totalidad  
25 de la mezcla se trató con carbono activado y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se repartió. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El sólido residual se recogió y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto diana (322,2 mg, 12,5%) en forma de un polvo de color blanco. RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,33 (6H, d, J = 7,0 Hz), 3,07 (1H, m), 3,80 (3H, s), 5,18 (1H, s), 6,26 (1H, s), 6,72 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,0 Hz). EM (IEN+):  
30 m/z 309 (M+H).

Ejemplo 2

2-{4-[3-Isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

35 **[0109]** Se añadió azodicarboxilato de dietilo (259 mg) a una mezcla de 9-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenida mediante el Ejemplo 1-3 (305 mg), 2-*t*-butoxicarbonilaminoetanol (479 mg) y trifetilfosfina (390 mg) en tetrahidrofurano (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 h, se añadieron azodicarboxilato de dietilo (17 mg) y trifetilfosfina (26 mg) a la mezcla de reacción.

**[0110]** Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El  
40 residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30%/n-hexano para dar el compuesto diana (396 mg, 88,5%) en forma de un sólido.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 3,07 (1H, m), 3,48-3,57 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,97-4,03  
45 (2H, m), 4,97 (1H, s a), 6,26 (1H, s), 6,76-6,87 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 3 (no incluido)

Clorhidrato de 2-{4-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etanamina

50 **[0111]** Se añadió ácido clorhídrico 4 M/dioxano (2 ml) a una solución de 2-{4-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo obtenida mediante el Ejemplo 2 (382 mg) en diclorometano (3 ml) a 0 °C.

**[0112]** Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El  
55 residuo se cristalizó en una mezcla de isopropanol y acetato de etilo para dar el compuesto diana (311 mg, 94,7%) en forma de un polvo. RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,95 (1H, m), 3,14-3,22 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,14-4,20 (2H, m), 6,41 (1H, s), 6,93 (4H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (4H, d, J = 8,9 Hz), 8,22 (2H, s a). EM (IEN+): m/z 352 (M+H).

60

Ejemplo 4

N-(2-{4-[3-Isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-etil)metanosulfonamida

65 **[0113]** Se añadió cloruro de metanosulfonilo (32,2 mg) a una solución de clorhidrato de 2-14-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenida mediante el Ejemplo 3 (90,9 mg) y trietilamina (71,1 mg) en

diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

**[0114]** La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una mezcla de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter isopropílico para dar el compuesto diana (78,0 mg, 77,5%) en forma de un polvo de color blanco.

PF: 162-163 °C.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,26 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,94 (3H, s), 2,94 (1H, m), 3,25-3,39 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,98-4,04 (2H, m), 6,40 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,27 (1H s). IR (KBr): 3122, 2966, 2897, 2871, 1614, 1514 cm<sup>-1</sup>..

#### Ejemplo 5

15 N-(2-{4-[3-Isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

**[0115]** Se añadió isocianato de trimetilsililo (41,4 mg) a una solución de clorhidrato de 2-{4-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenida mediante el Ejemplo 3 (93,0 mg) y trietilamina (72,8 mg) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió isocianato de trimetilsililo (8,3 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadieron isocianato de trimetilsililo (13,8 mg) y trietilamina (12,1 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h.

**[0116]** La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre cloroformo y una mezcla de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante metanol al 10%/cloroformo. El gel de sílice separado se extrajo con metanol al 10%/cloroformo y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter isopropílico para dar el compuesto diana (85,7 mg, 90,6%) en forma de un polvo de color blanco.

PF: 100-104 °C.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,26 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,94 (1H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,89-3,96 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,39 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz).

IR (KBr): 3371, 3190, 2964, 2873, 1738, 1684, 1639, 1614, 1543, 1512 cm<sup>-1</sup>.. EM (IEN+): m/z 395 (M+H).

#### Ejemplo 6

2-{4-[3-(1-Hidroxi-1-metiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

**[0117]** Se añadió gota a gota 2-{4-[3-etoxicarbonil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo (1,37 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a una solución 0,93 M de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (16 ml) a 24-27 °C, con refrigeración en un baño de agua.

**[0118]** Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se vertió en una mezcla de solución de cloruro de amonio acuoso saturado y hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 70%/n-hexano para dar el compuesto diana (1,17 g, 88%) en forma de un polvo amorfo.

EM (IEN+): m/z 468 (M+H)

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (9H, s), 1,65 (6H, s), 2,78 (1H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,97-4,03 (2H, m), 4,97 (1H, a), 6,36 (1H, s), 6,78-6,89 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz).

#### Ejemplo 7

55 2-{4-[3-isopropenil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

**[0119]** Se añadieron sucesivamente cloruro de metanosulfonilo (367 mg) y trietilamina (649 mg) a una solución de 2-{4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo obtenida mediante el Ejemplo 6 (1,0 g) y N,N-dimetilformamida (91,5 mg) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió más cantidad de cloruro de metanosulfonilo y trietilamina hasta que se consumió el material de partida con agitación a la misma temperatura.

**[0120]** La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30%/n-hexano para dar el compuesto diana (900 mg, 93,6%) en forma de un

polvo amorfo.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (9H, s), 2,21 (3H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,97-4,03 (2H, m), 4,98 (1H, s a), 5,12 (1H, s a), 5,59 (1H, s a), 6,56 (1H, s), 6,77-6,87 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,9 Hz). EM (IEN+): m/z 450 (M+H).

5

#### Ejemplo 8

2-{4-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

10 **[0121]** Una mezcla de Pd al 10%-C al 50% de humedad (65 mg) y 2-{4-[3-isopropenil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato *terc*-butilo obtenida mediante el Ejemplo 7 (645 mg) en tetrahydrofurano (2 ml) y metanol (4 ml) se hidrogenó en 1 atm. de H<sub>2</sub>, a temperatura ambiente durante 3 h.

15 **[0122]** El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y éter isopropílico para dar el compuesto diana (370 mg, 57,1%) en forma de un polvo de color blanco.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,45 (9H, s), 3,07 (1H, m), 3,48-3,57 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,97-9,03 (2H, m), 4,97 (1H, s a), 6,26 (1H, s), 6,76-6,87 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,0 Hz). EM (IEN+): m/z 452 (M+H).

20

#### Ejemplo 9

2-{4-[3-(1-Hidroxi-1-metiletil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

25 **[0123]** El compuesto del título (624,4 mg, 42,9%) se preparó en forma de un polvo amorfo a partir de 2-{4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo de una manera similar a la del Ejemplo 6.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (9H, s), 1,65 (6H, s), 3,49-3,57 (3H, m), 3,93 (3H, s), 3,98-4,04 (2H, m), 4,98 (1H, a), 6,39 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,8 Hz).

30 EM (IEN+): 469 (M+H).

#### Ejemplo 10

35 2-{4-[3-Isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

**[0124]** El compuesto del título (495 mg, 85,7%) se preparó en forma de un aceite a partir de 2-{4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-etilcarbamato de *terc*-butilo obtenida mediante el Ejemplo 9 de una manera similar a la del Ejemplo 7.

40 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (9H, s), 2,20 (3H, s), 3,49-3,57 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,98-4,04 (2H, m), 4,99 (1H, s a), 5,15 (1H, s a), 5,60 (1H, s a), 6,58 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz). EM (IEN+): m/z 451 (M+H).

#### Ejemplo 11

45

2-{4-[3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

50 **[0125]** El compuesto del título (220 mg, cuant.) se preparó en forma de un polvo amorfo a partir de 2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-etilcarbamato de *terc*-butilo obtenida mediante el Ejemplo 10 de una manera similar a la del Ejemplo 8.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,34 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,45 (9H, s), 3,07 (1H, m), 3,48-3,57 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,98-4,04 (2H, m), 4,98 (1H, a), 6,28 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,6 Hz). EM (IEN+): m/z 453 (M+H).

55 Ejemplo 12 (no incluido)

Diclorhidrato de 2-{4-[3-Isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina

60 **[0126]** El compuesto del título (257 mg, cuant.) se preparó en forma de un polvo amorfo a partir de 2-{4-[3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo obtenido mediante el Ejemplo 11 de una manera similar a la del Ejemplo 3.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,96 (1H, m), 3,15-3,23 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,15-4,21 (2H, m), 6,47 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,19 (2H, s). EM (IEN+): m/z 353 (M+H).

65

Ejemplo 13

N-(2-{4-[3-Isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

- 5 **[0127]** El compuesto del título (49,9 mg, 51,6%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de 2-{4-[3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenida mediante el Ejemplo 12 de una manera similar a la del Ejemplo 5.  
 PF: 106-107 °C.  
 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,96 (1H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 5,5  
 10 Hz), 5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,45 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,6 Hz). IR (KBr): 3400, 3390, 3379, 3352, 2960, 1657, 1608, 1547, 1512, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . EM (IEN+): m/z 396 (M+H).

Ejemplo 14-1 (no incluido)

15 5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina

- [0128]** Se añadió en porciones sodio (3,19 g) a etanol (160 ml). Después de disolver todo el sodio, se añadió en una porción clorhidrato de 4-metoxifenil-hidrazina (19,5 g) a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente  
 20 durante 10 min. A esta mezcla se le añadió en una porción 3-(4-benciloxifenil)acrilonitrilo (16,3 g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días.

**[0129]** El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h: Los precipitados se recogieron y se  
 25 lavaron sucesivamente con agua, acetato de etilo, y se secaron al aire para dar el compuesto diana (12,57 g, 48,6%) en forma de un polvo.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,49 (1H, dd, J = 8,3, 16,1 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 10,2, 16,1 Hz), 3,60 (3H, s), 4,69 (1H, dd, J = 8,3, 10,2 Hz), 5,06 (2H, s), 5,62 (2H, s), 6,65 (4H, s), 6,97 (2H, d, J = 8:6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31-7,48  
 30 (5H, m). EM: (IEN+): m/z 374 (M+H).

Ejemplo 14-2 (no incluido)

5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-amina

- 35 **[0130]** Se añadió  $\text{MnO}_2$  (3,5 g) a una solución de 5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina obtenida mediante el Ejemplo 14-1 (12,59 g) en N,N-dimetilformamida (65 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió  $\text{MnO}_2$  (5,3 g) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h.

**[0131]** La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite el lecho se lavó con N,N-dimetilformamida. Al filtrado se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los precipitados se  
 40 recogieron, se lavaron con agua y se secaron al aire. El polvo obtenido se suspendió en éter isopropílico caliente refrigerado con agitación, se recogió y se lavó con éter isopropílico para dar el compuesto diana (11,70 g, 93,8%) en forma de un polvo.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  3,79 (3H, s), 4,84 (2H, s), 5,08 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, d, J =  
 45 9,0 Hz), 7,03-7,13 (4H, m), 7,34-7,47 (5H, m). EM (IEN+): m/z 372 (M+H).

Ejemplo 15 (no incluido)

5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-amina

- 50 **[0132]** Se añadieron sucesivamente solución acuosa al 37% de formamida (6 ml) y cianoborohidruro sódico (1,39 g) a una solución de 5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-amina obtenida mediante el Ejemplo 14-2 (2,75 g) en metanol 30 ml. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, añadiendo ocasionalmente una cantidad adecuada de solución acuosa al 37% de formamida y cianoborohidruro sódico para  
 55 consumir todo el material de partida.

**[0133]** La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de  
 60 etilo al 20%/cloroformo para dar el compuesto diana (0,88 g, 29,8%) en forma de un aceite.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  2,81 (6H, s), 3,75 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,03 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,06-7,16 (4H, m), 7,32-7,46 (5H, m). EM (IEN+): m/z 400 (M+H).

Ejemplo 16 (no incluido)

4-[3-(Dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol

- 5 **[0134]** Una mezcla de 5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-amina obtenida mediante el Ejemplo 15 (0,83 g) y Pd al 10%-C al 50% de humedad (160 mg) en ácido acético (8 ml) se hidrogenó en 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 10 h.

10 **[0135]** El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/cloroformo y se cristalizó en una mezcla de éter isopropílico y acetato de etilo para dar el compuesto diana (455 mg, 70, 8%) en forma de un polvo de color blanco.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,80 (6H, s), 3,74 (3H, s), 5,96 (1H, s), 6,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,64 (1H, s). EM (IEN+): m/z 310 (M+H).

15

Ejemplo 172-(4-[3-(Dimetilamino)-1-(9-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo

- 20 **[0136]** El compuesto del título (477,1 mg, 99,7%) se preparó en forma de un aceite a partir de 4-[3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenida mediante el Ejemplo 16 de una manera similar a la del Ejemplo 2.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (9H, s), 2,93 (6H, s), 3,48-3,54 (2 H, m), 3,79 (3H, s), 3,97-4,03 (2H, m), 4,97 (1H, a), 5,85 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,1 0-7,27 (4H, m).

- 25 Ejemplo 18 (no incluido)

Clorhidrato de 5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-amina

- 30 **[0137]** El compuesto del título (454 mg, cuant.) se preparó en forma de un amorfo 2-{4-[3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo obtenido mediante el Ejemplo 17 de una manera similar a la del Ejemplo 3.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,83 (6H, s), 3,16-3,25 (2H, m), 3,7 5 (3H, s), 4,13-4,18 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 9, 0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,17(2 H, d, J = 8,8 Hz), 8,05 (2H, s a). EM (IEN+): m/z 353 (M+H).

35

Ejemplo 19

N-(2-{4-[3-(Dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

- 40 **[0138]** El compuesto del título (116 mg, 55,7%) se preparó en forma de un amorfo a partir de clorhidrato de 5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazol-3-amina obtenido mediante el Ejemplo 18 de una manera similar a la del Ejemplo 75 que se describe más adelante.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,81 (6H, s), 3,29-3,39 (2H, m), 3,7 4 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,53 (2H, s), 6,03 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,88-6,92 (4H, m), 7,04-7,14 (4H, m).

- 45 IR (puro): 3344, 3330, 3321, 1658, 1651, 1643, 1612, 1579, 1564, 1554, 1529, 1514 cm<sup>-1</sup>. EM (IEN+): m/z 396 (M+H).

Ejemplo 20-1 (no incluido)

- 50 5-[4-(Metoximatoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina

**[0139]** El compuesto del título (4,0 g, 57,8%) se preparó en forma de un polvo a partir de 3-(4-metoximatoxifenil)acrilonitrilo de una manera similar a la del Ejemplo 14-1.

- 55 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,49 (1H, dd, J = 8,3, 16,1 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 10,3, 16,1 Hz), 3,36 (3H, s), 3,59 (3H, s), 4,70 (1H, dd, J = 8,3, 10,3 Hz) 5,16 (2H, s), 5,62 (2H, s), 6,65 (4H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,6 Hz). EM (IEN+): m/z 328 (M+H).

Ejemplo 20-2 (no incluido)

- 60 5-[4-(Metoximetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-amina

**[0140]** El compuesto del título (4,80 g, cuant.) se preparó en forma de un aceite a partir de 5-[4-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina obtenida mediante el Ejemplo 20-1 de una manera similar a la del Ejemplo 14-2.

- 65 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,36 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,85 (2H, s), 5,18 (2H, s), 5,74 (1H, s), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz),



6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02-7,13 (4H, m). EM (IEN+): m/z 326 (M+H).

Ejemplo 21 (no incluido)

3-Cloro-5-[4-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol

5

**[0141]** Una mezcla de 5-[4-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-amina obtenida mediante el Ejemplo 20-2 (3,79 g), cloruro litio (2,47 g), y cloruro de cobre (II) (3,13 g) en acetonitrilo (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta mezcla se le añadió nitrito de isoamilo (2,73 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

10

**[0142]** La mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30%/n-hexano. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de éter isopropílico y acetato de etilo para dar el compuesto diana (2,38 g, 59,3%) en forma de un polvo de color blanco.

15

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,48 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,17 (2H, s), 6,36 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,0 Hz). EM (IEN+): m/z 345 (M+H).

20 Ejemplo 22

4-[3-Cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol

**[0143]** A una solución de 3-cloro-5-[9-(metoximetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol obtenida mediante el Ejemplo 21 (2,35 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico al 36% (0,34 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a 50 °C durante 1,5 h y a 60 °C durante 1,5 h.

25

**[0144]** La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo sólido se recogió y se lavó con una mezcla de éter isopropílico y n-hexano para dar el compuesto diana (1,99 g, 97,1%) en forma de un polvo de color blanco.

30

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,78 (3H, s), 6,62 (1H, s), 6,71 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,80 (1H, s).

35

RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,82 (3H, s), 5,24 (1H, s), 6,35 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9,0 Hz). EM (IEN+): m/z 301 (M+H).

Ejemplo 23 (no incluido)

2-{4-[3-Cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etanol

40

**[0145]** Se añadió una dispersión de al 60% de hidruro sódico en aceite mineral (31,1 mg) a una solución de 4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenida mediante el Ejemplo 22 (180 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) con refrigeración en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 2-bromoetil *terc*-butil(dimetil)silil éter (258 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml).

45

**[0146]** Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol (3,6 ml). A esta solución se le añadió ácido clorhídrico acuoso al 36% (0,3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante acetato de etilo al 70%/n-hexano. El gel de sílice separado se extrajo con metanol al 10%/cloroformo y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en una mezcla de éter isopropílico y acetato de etilo para dar el compuesto diana (136,4 mg, 66,1%) en forma de un polvo de color blanco.

50

55

PF: 114,7 - 115,5 °C.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,64-3,73 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,97 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,86 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,68 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,9 Hz). IR (KBr): 3521, 1610, 1518 cm<sup>-1</sup>. EM (IEN+): m/z 345 (M+H).

60

Ejemplo 24

2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

- 5 **[0147]** El compuesto del título (329,5 mg, 22,3%) se preparó en forma de un amorfo a partir de 4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenida mediante el Ejemplo 22 de una manera similar a la del Ejemplo 73 que se describe más adelante.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (9H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,00 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,96 (1H, a), 6,35 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,9 Hz). EM (IEN+): m/z 444 (M+H).

Ejemplo 25

2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

- 15 **[0148]** El compuesto del título (1,31 g, 97,8%) se preparó a partir de 4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenida mediante el Ejemplo 22 de una manera similar a la del Ejemplo 2.

EM (IEN+): m/z 444 (M+H).

- 20 Ejemplo 26 (no incluido)

Clorhidrato de 2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etanamina

- 25 **[0149]** El compuesto del título (605,2 mg, 85,4%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de 2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo obtenido mediante el Ejemplo 25 de una manera similar a la del Ejemplo 3.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,14-3,23 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,14-9,20 (2H, m), 6,70 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,19 (2H, s a). EM (IEN+): m/z 344 (M+H).

- 30 Ejemplo 27

N-(2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etil)metanosulfonamida

- 35 **[0150]** El compuesto del título (137,8 mg, 82,8%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de clorhidrato de 2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenida mediante el Ejemplo 26 de una manera similar a la del Ejemplo 4. PF: 117-119 °C.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,94 (3H, s), 3,27-3,34 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,69 (1H, s), 6,90-7,01 (4H, m), 7,19-7,25 (4H, m), 7,28 (1H, t, J = 5,7 Hz). IR (KBr): 1612, 1516 cm<sup>-1</sup>. EM (IEN+): m/z 422 (M+H).

- 40 Ejemplo 28

N-(2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etil)urea

- 45 **[0151]** El compuesto del título (174,6 mg, 85,8%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de clorhidrato de 2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenido mediante el Ejemplo 26 de una manera similar a la del Ejemplo 75 que se describe más adelante.

PF: 144,8-145,4 °C.

- 50 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,27-3,34 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,68 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,0 Hz). IR (ATR): 3423, 3402, 3203, 3143, 3010, 2976, 2943, 2885, 1651, 1610, 1583, 1516 cm<sup>-1</sup>. EM (IEN+): m/z 387 (M+H).

Ejemplo 29-1 (no incluido)

5-[4-(Metoximatoxi)fenil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina

- 55 **[0152]** El compuesto del título (1,63 g, 41,2%) se preparó en forma de un polvo a partir de 3-(4-metoximatoxifenil)acrilonitrilo y diclorhidrato de 2-metoxi-5-piridinilhidrazina de una manera similar a la del Ejemplo 14-1.

- 60 RMN H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,48-2,60 (1H, dd, solapamiento), 3,23-3,34 (1H, dd, solapamiento), 3,36 (3H, s), 3,68 (3H, s), 4,75 (1H, dd, J = 8,6, 10,0 Hz), 5,16 (2H, s), 5,77 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,8 Hz). EM (IEN+): m/z 329 (M+H).

Ejemplo 29-2 (no incluido)

5-[4-(Metoximatoxi)fenil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-amina

5 **[0153]** El compuesto del título (1,77 g, cuant.) se preparó en forma de un aceite a partir de 5-[4-(metoximatoxi)fenil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-amina obtenida mediante el Ejemplo 29-1 de una manera similar a la del Ejemplo 14-2.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  3,37 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,97 (2H, s), 5,19 (2H, s), 5,78 (1H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,7 Hz). EM (IEN+): m/z 327 (M+H).

Ejemplo 30 (no incluido)

5-{3-Cloro-5-[4-(metoximatoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]-2-metoxipiridina

15 **[0154]** El compuesto del título (981,7 mg, 57,9%) se preparó en forma de un polvo a partir de 5-[4-(metoximatoxi)fenil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-amina obtenida mediante el Ejemplo 29-2 de una manera similar a la del Ejemplo 21.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,48 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,7 Hz). EM (IEN+): m/z 346 (M+H).

Ejemplo 31 (no incluido)

4-[3-Cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-fenol

25 **[0155]** El compuesto del título (2,15 g, 80,5%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de 5-{3-cloro-5-[4-(metoximatoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]-2-metoxipiridina obtenida mediante el Ejemplo 30 de una manera similar a la del Ejemplo 22.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  3,87 (3H, s), 6,68 (1H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,86 (1H, s a). EM (IEN+): m/z 302 (M+H).

Ejemplo 332-{4-[3-Cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

35 **[0156]** El compuesto del título (964 mg, 93,4%) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de 4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenido mediante el Ejemplo 31 de una manera similar a la del Ejemplo 2.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,37 (9H, s), 3,22-3,33 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,74 (1H, s), 6,86-7,04 (4 H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz). EM (IEN+): m/z 445 (M+H).

Ejemplo 34 (no incluido)

Diclorhidrato de 2-{4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-etanamina

45 **[0157]** El compuesto del título (842 mg, 98,6%) se preparó en forma de un amorfo a partir de 2-{4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo obtenido mediante el Ejemplo 33 de una manera similar a la del Ejemplo 3. RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  3,15-3,24 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,76 (1H, s), 6,90 (1H, d; J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,20 (2H, s a). EM (IEN+): m/z 345 (M+H).

Ejemplo 35

N-(2-{4-[3-Cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

60 **[0158]** El compuesto del título (119,5 mg, 62,4%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de diclorhidrato de 2-{4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenido mediante el Ejemplo 34 de una manera similar a la del Ejemplo 75 que se describe más adelante.

PF: 155,6 - 157,9 °C.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  3,27-3,34 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,53 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,75 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz).

IR (KBr): 3425, 3415, 3319, 1657, 1610, 1591, 1581, 1574, 1500 cm<sup>-1</sup>.

65

Ejemplo 36 (no incluido)

5-[4-(Benciloxi)fenil]-3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol

- 5 **[0159]** Una mezcla de 5-[4-(benciloxi)fenil]-3-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (2,4 g), 2-yodopropano (5,48 g) y carbonato potásico (2,67 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h.

10 **[0160]** La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%/n-hexano y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo y n-hexano para dar el compuesto diana (2,14 g, 80,1%) en forma de un polvo de color blanco.

15 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,76 (3H, s), 4,75 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,00 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,10-7,16 (4H, m), 7,34-7,43 (5H, m). EM (IEN+): m/z 415 (M+H).

Ejemplo 37 (no incluido)

4-[3-Isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenol

- 20 **[0161]** A una solución de formiato amónico (954 mg) en agua (2 ml) se le añadieron sucesivamente etanol (10 ml), una solución de 5-[4-(benciloxi)fenil]-3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol obtenida mediante el Ejemplo 36 (2,09 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y paladio al 10% sobre carbono al 50% de humedad (200 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h.

25 **[0162]** El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. Los precipitados se recogieron y se lavaron con agua y acetato de etilo para dar el primer cultivo del compuesto diana (419 mg) en forma de un polvo de color blanco. El filtrado se repartió y la fase orgánica fue una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Los cristales de residuo se recogieron y se lavaron con éter isopropílico para dar el segundo cultivo del compuesto diana (1,19 g, 72,5%) en forma de un polvo de color blanco.

30 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,31 (6H, d, J = 6,2 Hz), 3,75 (3H, s), 4,75 (1H, m), 5,93 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,70 (1H, s). EM (IEN+): m/z 325 (M+H).

Ejemplo 39

35

2-{4-[3-Isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

- 40 **[0163]** El compuesto del título (520 mg, 72,2%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de 4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenido mediante el Ejemplo 37 de una manera similar a la del Ejemplo 2.

40 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,31 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,37 (9H, s), 3,22-3,31 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,90-3,97 (2H, m), 4,76 (1H, m), 5,99 (1H, s), 6,86-6,96 (4H, m), 7,01 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,09-7,15 (4H, m). EM (IEN+): m/z 467 (M+H).

Ejemplo 40 (no incluido)

45

Clorhidrato de 2-{4-[3-Isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina

- 50 **[0164]** El compuesto del título (557 mg, cuant.) se preparó en forma de un amorfo a partir de 2-{4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo obtenido mediante el Ejemplo 39 de una manera similar a la del Ejemplo 3.

50 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,12-3,28 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,00-4,18 (2H, m), 4,76 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,10-7,19 (4H, m), 8,06 (2H, s a). EM (IEN+): m/z 368 (M+H).

Ejemplo 41

N-(2-{4-[3-Isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

- 60 **[0165]** El compuesto del título (125 mg, 79,8%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de clorhidrato de 2-{4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenido mediante el Ejemplo 40 de una manera similar a la del Ejemplo 4.

60 PF: 167,9-168,0 °C.

65 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,94 (3H, s), 3,27-3,36 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,98-4,05 (2H, m), 4,76 (1H, m), 6,00 (1H, s), 6,88-6,94 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,29 (1H, t, J = 5,8 Hz).

65 IR (KBr): 3132, 2979, 2939, 1612, 1556, 1518 cm<sup>-1</sup>.

EM (IEN+): m/z 446 (M+H).

Ejemplo 42

5 N-(2-{4-[3-Isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

**[0166]** El compuesto del título (76,3 mg, 50,1%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de clorhidrato de 2-{4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenido mediante el Ejemplo 40 de una manera similar a la del Ejemplo 75 que se describe más adelante.

10 PF: 139-140 °C.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,27-3,35 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,89-3,96 (2H, m), 4,76 (1H, m), 5,53 (2H, s), 6,00 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8, 9 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,08-7,15 (4H, m). IR (KBr): 3388, 3350, 3332, 1658, 1612, 1579, 1562, 1554, 1518  $\text{cm}^{-1}$ . EM (IEN+): m/z 411 (M+H).

15 Ejemplo 43 (no incluido)

5-[4-(Benciloxi)fenil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-ol

**[0167]** A una solución de ácido 3-(4-benciloxifenil)propiónico (1 g) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (643 mg) en N-metilpirrolidona (10 ml) se le añadió WSCD·HCl (912 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. En otro matraz, se añadió diisopropiletilamina (2,31 g) a una suspensión de diclorhidrato de 5-hidrazin-2-metoxipiridina (1,26 g) en N-metilpirrolidona (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió todo el clorhidrato de 5-hidrazin-2-metoxipiridina. La solución de hidrazina obtenida de esta manera se añadió al matraz de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h.

25

**[0168]** La mezcla se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 0,1 M y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en dicloroetano (15 ml) y se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (45,8 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo para dar el compuesto diana (739 mg, 49,9%) en forma de un polvo.

30

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  3,84 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,87 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29-7,48 (5H, m), 7,54 (1H, dd, J = 2,6, 8,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,6 Hz), 10,13 (1H, s). EM (IEN+): m/z (M+H).

35

Ejemplo 44 (no incluido)

5-{5-[4-(Benciloxi)fenil]-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-il}-2-metoxipiridina

**[0169]** El compuesto del título (1,33 g, cuant.) se preparó en forma de un polvo a partir de 5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-ol obtenido mediante el Ejemplo 43 de una manera similar a la del Ejemplo 36.

RMN 1H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (6H, d, J = 6,2 Hz), 3,92 (3H, s), 4, 86 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,87 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35-7,4 3 (5H, m), 7,51 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,7 Hz). EM (IEN+): m/z 416 (M+H).

45

Ejemplo 45 (no incluido)

4-[3-Isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol

**[0170]** El compuesto del título (442,5 mg, 54,9%) se preparó en forma de un polvo a partir de 5-[5-[4-(benciloxi)fenil]-3-isopropoxi-1H-pirazol-1-il]-2-metoxipiridina obtenido mediante el Ejemplo 44 de una manera similar a la del Ejemplo 37.

RMN 1H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (6H, d, J = 6,2 Hz), 3,91 (3H, s), 4, 84 (1H, m), 5,80 (1H, s), 5,87 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,7 Hz). EM (IEN+): m/z 326 (M+H).

55

Ejemplo 46 (no incluido)

2-{4-[3-Isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanol

60

**[0171]** El compuesto del título (94,6 mg, 52,2%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de 4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenido mediante el Ejemplo 45 de una manera similar a la del Ejemplo 23.

PF: 74-75 °C.

65 RMN 1H ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,40 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,99 (1H, t, J = 6, 1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,94-4,00 (2H, m), 4,05-4,11 (2H,

m), 4,86 (1H, m), 5,88 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,7 Hz). IR (KBr): 3350, 1612, 1512, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . EM (IEN+): m/z 370 (M+H).

#### Ejemplo 47

5

2-{4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

**[0172]** El compuesto del título (515,3 mg, 87,6%) se preparó en forma de un polvo a partir de 4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol obtenido mediante el Ejemplo 45 de una manera similar a la del Ejemplo 2.

10 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,32 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,37 (9H, s), 3,22-3,34 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,77 (1H, m), 6,06 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,7 Hz).

#### Ejemplo 48 (no incluido)

15

Diclorhidrato de 2-{4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina

**[0173]** El compuesto del título (531 mg, cuant.) se preparó en forma de un amorfo a partir de 2-{4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo obtenido mediante el Ejemplo 47 de una manera similar a la del Ejemplo 3.

20 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,32 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,15-3,24 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,77 (1H, m), 6,07 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,22 (2H, s a). EM (IEN+): m/z 369 (M+H).

#### Ejemplo 49

N-(2-{4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

30 **[0174]** El compuesto del título (81,4 mg, 60,2%) se preparó en forma de un polvo de color blanco a partir de diclorhidrato de 2-{4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenido mediante el Ejemplo 48 de una manera similar a la del Ejemplo 75 que se describe más adelante.

PF: 120 °C.

35 RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,32 (6H, d, J = 6,2 Hz), 3,27-3,36 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,77 (1H, m), 5,52 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,7 Hz). IR (KBr): 3400, 3330, 1658, 1612, 1514, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . EM (IEN+): m/z 412 (M+H).

#### Ejemplo 50

40 N-(2-{4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

**[0175]** El compuesto del título (94,4 mg, 58,4%) se preparó a partir de diclorhidrato de 2-{4-[3-isopropoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenido mediante el Ejemplo 48 de una manera similar a la del Ejemplo 4.

45 PF: 121,0 - 121,6 °C.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  1,32 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,94 (3H, s), 3,29-3,34 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 4,77 (1H, m), 6,06 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,58 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,7 Hz). IR (KBr): 3242, 1612, 1514, 1502  $\text{cm}^{-1}$ . EM (IEN+): m/z 447 (M+H).

#### Ejemplo 56 (no incluido)

4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo

55 **[0176]** Una mezcla de 4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoil)-benzonitrilo (1,0 g), clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (760 mg) y acetato sódico (357 mg) en ácido acético (10 ml) se agitó a 80 °C durante 4 h.

**[0177]** Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se vertió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de carbonato ácido sódico (dos veces), agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 ml, n-hexano:acetato de etilo = 5:1-4:1) y se trituró con éter de petróleo para dar el compuesto diana (553 mg, 38,8%).

60 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,84 (3H, s), 6,82 (1H, s), 6,9 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,6 Hz).

65 IR (Película): 2229, 1610, 1512, 1468, 1240, 1161, 1132, 839  $\text{cm}^{-1}$ . EM (IEN+): m/z 366 (M+Na).

Ejemplo 57 (no incluido)

Clorhidrato de 4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil-amina

5

**[0178]** Una mezcla de 4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]benzocitrilo obtenida mediante el Ejemplo 56 (430 mg), Pd/C (100 mg) y ácido clorhídrico 1 N (1,3 ml) en metanol (43 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 5 h.

10 **[0179]** La mezcla de reacción se filtró con papel de filtró y el filtrado se evaporó. Después de disolver en metanol, la solución se filtró con filtro de membrana. El filtrado se evaporó para dar el compuesto diana (450 mg, 93,6%) en forma de cristales.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,79 (3H, s), 4,09 (2H, s), 6,69 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz), 7,42 (2H, d, J = 9 Hz).

15 IR (Película): 2964, 1512, 1468, 1238, 1161, 1130, 976, 837 cm<sup>-1</sup>. EM (IEN+): m/z 331 (M-Cl-NH<sub>3</sub>).

Ejemplo 58

N-{4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

20

**[0180]** A una solución de clorhidrato de 4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencilamina obtenido mediante el Ejemplo 57 (100 mg) y trietilamina (0,073 ml) en cloroformo (10 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml) a temperatura ambiente.

25 **[0181]** Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con agua, solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el compuesto diana (90 mg, 81,2%) en forma de un aceite.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,93 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,71 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,73 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz).

30 IR (Película): 3282, 1514, 1321, 1240, 1151, 974, 837 cm<sup>-1</sup>. MASAS (IEN+): m/z 426 (M+1).

Ejemplo 59 (no incluido)

4-[3-(Difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]benzocitrilo

35

**[0182]** El compuesto del título (4,5 g, 20,6%) se preparó a partir de 4-(4,4-difluoro-3-oxobutanoil)benzocitrilo de una manera similar a la del Ejemplo 56.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,84 (3H, s), 6,77 (1H, t, J = 54,9 Hz), 6,8 (1H, s), 6,9 (2H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,6 Hz). EM (IEN+): m/z 348 (M+Na).

40

Ejemplo 60 (no incluido)

Clorhidrato de 1-{4-[3-(difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}metanamina

45 **[0183]** El compuesto del título (510 mg, 45,4%) se preparó a partir de 4-[3-(difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]benzocitrilo obtenido mediante el Ejemplo 59 de una manera similar a la del Ejemplo 57.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,35 (3H, s), 3,79 (2H, s), 7,1 (1H, t, J = 54,5 Hz), 6,95 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,3 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz). EM (IEN-): m/z 365 (M-HCl).

50 Ejemplo 61

N-{4-[3-(Difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

55 **[0184]** El compuesto del título (146 mg, 65,5%) se preparó a partir de clorhidrato de 1-{4-[3-(difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}metanamina obtenido mediante el Ejemplo 60 de una manera similar a la del Ejemplo 58.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,90 (3H, s), 3,82 (3H, s), 9,31 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,73 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,72 (1H, s), 6,77 (1H, t, J = 55 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz). IR (película): 3143, 1518, 1508, 1452, 1325, 1244, 1151, 1074, 1022, 972, 843, 793 cm<sup>-1</sup>. EM (IEN-): m/z 406 (M-1).

60

Ejemplo 62

N-{4-[3-(Difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea

5 **[0185]** A una solución de clorhidrato de 1-{4-[3-(difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}metanamina obtenido mediante el Ejemplo 60 (100 mg) en diclorometano (1 ml) se le añadió gota a gota trietilamina (0,163 ml) e isocianato de trimetilsililo (0,11 ml) a temperatura ambiente.

10 **[0186]** La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó mediante la adición de solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (0,5 ml). La mezcla se filtró mediante Chemelute. La elusión se evaporó y se purificó cromatografía preparativa de capa fina (0,5 mm, metanol al 10%/cloroformo) para dar un sólido. Al sólido se le añadió acetato de etilo y n-hexano, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto diana (160 mg, 62,9%).

15 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,82 (3H, s), 4,335 (2H, d, J = 6 Hz), 4,46 (2H, s a), 4,99 (1H, t, J = 6 Hz), 6,69 (1H, s), 6,76 (1H, t, J = 55,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14-7,21 (6H, m). EM (IEN+): m/z 395 (M+Na).  
IR (película): 1657, 1608, 1593, 1550, 15120, 1510, 1467, 1338, 1252, 1171, 1088, 1030, 837, 796 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 63 (no incluido)

20 4-[1-(4-Metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]benzoniitrilo

**[0187]** El compuesto del título (942 mg, 86,8%) se preparó a partir de 4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoil)benzoniitrilo de una manera similar a la del Ejemplo 56.

25 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,39 (3H, s), 6,82 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,3 Hz). EM (IEN+): m/z 328 (M+1).

Ejemplo 64 (no incluido)

Clorhidrato de 1-{4-[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}metanamina

30 **[0188]** El compuesto del título (414 mg, 92,1%) se preparó a partir de 4-[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]benzoniitrilo obtenido mediante el Ejemplo 63 de una manera similar a la del Ejemplo 57.

35 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2,35 (3H, d, J = 9,2 Hz), 3,35 (2H, s), 7,17 (1H, s), 7,17-7,29 (4H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz). EM (IEN+): m/z 332 (M+1).

Ejemplo 65

N-{4-[1-(4-Metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea

40 **[0189]** El compuesto del título (81 mg, 31,8%) se preparó a partir de clorhidrato de 1-{4-[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}metanamina obtenido mediante el Ejemplo 64 de una manera similar a la del Ejemplo 62.

45 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,36 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,50 (2H, s a), 5,02 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,71 (1H, s), 7,16 (4H, s), 7,20 (4H, d, J = 5,7 Hz).  
IR (película): 3344, 1658, 1600, 1552, 1518, 1236, 1159, 1134 cm<sup>-1</sup>. EM (IEN+): m/z 397 (M+Na).

Ejemplo 73

2-{4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

50 **[0190]** A una solución de 4-[1-(4-metoxifenil)-3-trifluorometil-1H-pirazol-5-il]fenol (500 g) en N,N-dimetilformamida (1,5 l) se le añadió hidruro sódico (dispersión en aceite mineral, 77,8 g) durante 25 min en refrigeración con hielo. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 10 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de reacción de bromuro de 2-*terc*-butoxi-cabonilaminoetilo (469 g) (preparada haciendo reaccionar dicarbonato de di-*ter*-butilo con bromhidrato de 2-bromoetilamina) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se añadió a la mezcla durante 10 min a 25-28 °C, y la totalidad de la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h.

60 **[0191]** Después de dejar reposar durante una noche, la mezcla se vertió en una mezcla de agua (4,5 l) y tolueno (3 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tolueno (1,5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1,5 l x 3) y salmuera (1,5 l), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para el aceite (1,02 kg). El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [5 l, n-hexano (10 l), acetato de etilo al 50%/n-hexano (30 l)] para dar el compuesto diana (680 g, 95%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

PF: 104,7 - 105,1 °C.

65 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (3H, s), 3,53 (2H, dt, J = 4 Hz), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 4 Hz), 6,67 (1H, s), 6,83 (2H, d,



J = 8 Hz), 6,8 7 (2H, d, J = 8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 74 (no incluido)

5 Clorhidrato de 2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina

**[0192]** A una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 N, 1,0 l) se le añadió 2-{4-[1-(4-meth oxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etilcarbarnato de *terc*-butilo en polvo obtenido mediante el Ejemplo 73 (500 g) a 5 °C durante 20 min.

10

**[0193]** Después de agitar a la misma temperatura durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se evaporó para dar un aceite (543,12 g). El aceite se disolvió en tolueno (1,5 l). Y después, n-hexano (200 ml) y el compuesto diana (en forma de semillas para cristalización) se añadieron a la solución. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Y el precipitado se filtró, se lavó con tolueno (500 ml x 2) y éter isopropílico (650 ml) y se secó para dar el compuesto diana (420,5 g, 97%) en forma de un polvo de color blanco.

15

PF: 166,8 - 168,0 °C.

RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  3,185 (2H, t, J = 5 Hz), 3,8 (3H, s), 4, 215 (2H, t, J = 5 Hz), 6,96-7,05 (4H, m), 7,1 (1H, s), 7,22-7, 33 (4H, m).

20 Ejemplo 75

N-(2-{4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

**[0194]** Se disolvieron clorhidrato de 2-{4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina obtenido mediante el Ejemplo 74 (400 g) y acetato sódico (159 g) en una mezcla de N,N-dimetilformamida (1,4 l) y agua (0,52 l) a 50 °C. Se añadió gota a gota una solución de cianato potásico (157 g) en agua (520 ml) a la solución durante 15 min a 38-40 °C. La totalidad de la solución se agitó a 50 °C durante 2 h.

25

**[0195]** La solución se filtró y se lavó con N,N-dimetilformamida (0,68 l) a la misma temperatura. El filtrado se enfrió a temperatura ambiente y después se añadieron agua (0,4 l) y el compuesto diana (cristal tipo A04) en forma de semillas para cristalización al filtrado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió gota a gota agua (2,76 l) a la mezcla durante 30 min y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El precipitado se filtró, se lavó con agua (0,8 l x 3) y se secó a presión reducida a 45 °C durante una noche para dar el compuesto diana (cristales tipo A04, 442,01 g) en forma de un polvo de color blanco.

30

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,555 (2H, dt, J = 5, 6 Hz), 3,81 (3H, s), 3,995 (2H, t, J = 5 Hz), 4,67 (2H, s), 5,37 (1H, t, J = 6 Hz), 6,66 (1H, s a), 6,79 (2H, d, J = 8 Hz), 6,845 (2H, d, J = 6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz). RMN 1H (DMSO-d6):  $\delta$  3,28-3,36 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,945 (2H, t, J = 5 Hz), 5,54 (2H, s a), 6,165 (1H, t, J = 5 Hz), 6,92-7,08 (5H, m), 7,2 (2H, d, J = 8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8 Hz).

35

40 Ejemplo 76

2-Hidroxi-N-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil}acetamida

**[0196]** A una solución de clorhidrato de 4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencilamina obtenido mediante el Ejemplo 57 (46,5 mg) en diclorometano (1,5 ml) se le añadió diisopropiletilamina (135  $\mu$ l) y tricloruro de acetoxiacetilo (41,6  $\mu$ l) a 0 °C.

45

**[0197]** Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se inactivó con agua. La totalidad de la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite (67 mg). El aceite se disolvió en metanol (1,5 ml). Se añadió carbonato potásico (55 mg) a la solución. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se filtró y se evaporó para dar un aceite que se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (0,5 mm x 2, metanol al 10%/cloroformo) para dar un aceite incoloro (42,5 mg). El aceite se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo, éter diisopropílico y n-hexano con agitación a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto diana (33,9 mg, 64,8%) en forma de un polvo de color blanco.

50

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,32 (1H, t, J = 5,2 Hz), 3,83 (3H, s), 4,2 0 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,51 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,72 (1H, s), 6, 87 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16-7,29 (6H, m). EM (IEN+): 428,2 (M+Na).

55

Ejemplo 77

2-Hidroxi-N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)etanosulfonamida

- 5 **[0198]** A una solución de clorhidrato de 2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etanamina y trietilamina en cloroformo se le añadió cloruro de metanosulfonilo a temperatura ambiente.

**[0199]** Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y cloroformo. La fase acuosa se separó y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato  
10 sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó para dar el compuesto diana (27,7 mg, 23,5%).

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2, 78-2, 91 (2H, m), 3,16 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,32-3,43 (2H, m), 3, 82 (3H, s), 3, 96 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,65 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,72 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12-7,27 (6H, m). EM (CL, IEN+), 470,21 (MH+), 511,17 (MHMeCN).

15

Ejemplo 78-1 (no incluido)

2-(4-Acetilfenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo

- 20 **[0200]** A una solución de 4-hidroxiacetofenona (10 g) y bromuro de 2-*terc*-butoxicarbonilaminoetilo (24,7 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió yoduro potásico (12,2 g) y carbonato potásico (15,2 g).

**[0201]** Después de agitar a 50 °C durante una noche, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 veces) y  
25 salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite. El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [500 ml, acetato de etilo al 20%/n-hexano (1000 ml), acetato de etilo al 30%/n-hexano (1000 ml)] para dar el compuesto diana (19,89 g, 96,9%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,46 (9H, s), 2,56 (3H, s), 3,52-3,60 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,9 Hz).

- 30 EM (IEN+): 280,09 (MH+).

Ejemplo 78-2 (no incluido)

2-[4-(4,4,4-Trifluoro-3-oxobutanoil)-fenoxi]etilcarbamato de *terc*-butilo

35

**[0202]** Una mezcla de 2-(4-acetilfenoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo obtenida mediante el Ejemplo 78-1 (15 g), ácido trifluoroacético (8, 95 ml) y etóxido sódico (8,77 g) en etanol (45 ml) se agitó a 70 °C durante 2,5 h.

**[0203]** La mezcla se vertió en una mezcla de solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 N) y acetato de etilo. La  
40 totalidad de la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 veces). La fase orgánica se separó, se lavó con hidrogenocarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite (25 g). El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [500 ml, acetato de etilo al 30%/n-hexano (1000 ml)] para dar un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo (5 ml) con calentamiento mediante un  
45 baño de agua. Se añadió n-hexano (100 ml) a la solución y la solución se enfrió a temperatura ambiente durante 30 min con agitación. Y se añadió n-hexano (100 ml) a la mezcla. El precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto diana (15,956 g, 79,2%) en forma de un polvo de color naranja.

RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,40-3,70 (2H, m), 4,00-4,20 (2H, m), 5,00 (1H, s a), 6,50 (1H, s), 6, 98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8,6 Hz).

50 Ejemplo 78-3

2-{4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etilcarbamato de *terc*-butilo

**[0204]** A una suspensión de 4-metoxianilina (100 mg) en una mezcla de ácido acético (2 ml) y hidrógeno cloruro  
55 concentrado (0,4 ml) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (61,6 mg) en agua (0,1 ml) durante 5 min a 3 °C, y la mezcla se agitó a 3 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (641 mg) en cloruro de hidrógeno concentrado (0,3 ml) a 0 °C durante 10 min, y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota ácido acético (5 ml) a la mezcla a entre -20 y -10 °C durante 2 min, y después la mezcla se inactivó con una solución de hidróxido sódico (336 mg) en agua (2,24 ml) a -10 °C durante 2  
60 min y se calentó a temperatura ambiente para dar una solución que contenía clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina.

**[0205]** Una solución de *terc*-butil 2-[4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoil)-fenoxi]etilcarbamato obtenida mediante el  
Ejemplo 78-2 (305 mg) se añadió a la solución anterior a -10 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura  
ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en una mezcla de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato  
65 sódico (150 ml) y acetato de etilo (100 ml), y se ajustó el pH a básico con polvo de hidrogenocarbonato sódico.

**[0206]** La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite (450 mg). El aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [35 ml, acetato de etilo al 15%/n-hexano (800 ml)] para dar un aceite. (343,2 mg, 5 88,5%). El aceite se disolvió en éter isopropílico (2 ml) y después se añadió n-hexano (6 ml) a la solución. La totalidad de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Y después el precipitado se filtró, se lavó con n-hexano (10 ml) y se secó a presión reducida durante 2 h para dar el compuesto diana (280,6 mg, 72,4%) en forma de un polvo de color blanco.

Los datos de RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) fueron idénticos a la muestra auténtica.

10 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,45 (3H, s), 3,53 (2H, dt, J = 4,4 Hz), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 4 Hz), 6,67 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz).

#### Ejemplo 79-1 (no incluido)

15 Clorhidrato de 1-[4-(benciloxi)fenil]hidrazina

**[0207]** A la suspensión de 4-benciloxianilina (10 g) en cloruro de hidrógeno concentrado (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (3,2 g) en agua (10 ml) durante 10 min a entre -15 y -10 °C, y después la mezcla se agitó a 3 °C durante 1 h. A la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de estaño (33,5 g) en 20 cloruro de hidrógeno concentrado (80 ml) a entre -20 y -10 °C durante 30 min, y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h.

**[0208]** Después de enfriar a -20 °C, el precipitado se filtró, se lavó con agua (25 ml), etanol (25 ml) y éter (50 ml), y se secó para dar el compuesto diana (10,637 g, 100%) en forma de un polvo de color pardo pálido.

25 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 5,05 (2H, s), 6,93-7,03 (4H, m), 7,46-7,28 (4H, m).

#### Ejemplo 79-2 (no incluido)

Clorhidrato de 2-{4-[1-(4-benciloxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxil}etanamina

30

**[0209]** El compuesto del título (12,9 g, 87,5%) se preparó a partir de clorhidrato de 1-[4-(benciloxi)fenil]hidrazina obtenido mediante el Ejemplo 79-1 y 2-[4-(4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoil)fenoxil]etilcarbamato de *tert*-butilo obtenido mediante el Ejemplo 78-2 de una manera similar a la del Ejemplo 78-3.

35 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,10-3,30 (2H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,3 Hz), 5,14 (2H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,49-7,22 (9H, m).

#### Ejemplo 80

N-(2-{4-[1-(4-(Benciloxi)fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

40

**[0210]** El compuesto del título (10,57 g, 84,3%) se preparó a partir de clorhidrato de 2-{4-[1-(4-benciloxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxil}-etanamina obtenido mediante el Ejemplo 79-2 de una manera similar a la del Ejemplo 75.

45 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,57 (2H, td, J = 5,7, 5,0 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,57 (1H, s a), 5,06 (2H, s), 5,20 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,66 (1H, s), 6,80 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,35-7,42 (5H, m). EM (IEN<sup>+</sup>): 407,10 (MH<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 86

2-({4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil}amino)-2-oxoetil-carbamato de *tert*-butilo

50

**[0211]** Una mezcla de clorhidrato de 4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencilamina obtenido mediante el Ejemplo 57, N-*tert*-butoxicarbonil-glicina, WSCD e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol en trietilamina y diclorometano se agitó a temperatura ambiente.

55 **[0212]** Después de agitar durante 15 h la mezcla de reacción se vertió en agua y cloroformo. La fase acuosa se separó y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó para dar el compuesto diana (93,5 mg, 88,9%).

60 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,43 (9H, s), 3,82 (3H, s), 3,82-3,85 (2H, m), 4,475 (2H, d, J = 6 Hz), 6,71 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8 Hz), 7,14-7,26 (6H, m). EM (IEN<sup>+</sup>): 505 (MH<sup>+</sup>).

Ejemplo 87

Clorhidrato de 2-amino-N-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil}acetamida

- 5 **[0213]** El compuesto del título (62,3 mg, 82,9%) se preparó a partir de 2-({4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil}amino)-2-oxoetil-carbamato de *tert*-butilo obtenido mediante el Ejemplo 86 de una manera similar a la del Ejemplo 74.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,61 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,345 (2H, d, J = 6 Hz), 7,005 (2H, d, J = 10 Hz), 7,15 (1H, s), 7,22-7,32 (6H, m), 8,09 (2H, s a), 8,93 (1H, t a, J = 6 Hz). EM (IEN+): 405,33 (libre, MH+).

10

Ejemplo 88

N-{4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil}acetamida

- 15 **[0214]** A una solución de clorhidrato de 4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencilamina obtenido mediante el Ejemplo 57 y trietilamina en diclorometano, se le añadió gota a gota cloruro de acetilo a 0 °C.

**[0215]** Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50%/n-hexano) para dar un aceite. El aceite se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y n-hexano a 50 °C para dar el compuesto diana (52,2 mg, 69,3%) en forma de un sólido.

20 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,04 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,435 (2H, d, J = 6 Hz), 6,71 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 8 Hz), 7,15-7,26 (6H, m).

25 IR (KBr): 1647 cm<sup>-1</sup>. EM (IEN+): 412,1(M+Na).

Ejemplo 89

- 30 N-(2-{4-[1-(4-Metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

**[0216]** El compuesto del título (72 mg, 70,8%) se preparó a partir de clorhidrato de 2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etanamina de una manera similar a la del Ejemplo 77.

35 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,83 (2H, t, J = 8 Hz), 3,26 (2H, dt, J = 6H z), 3,75 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,005 (1H, t, J = 6 Hz), 6,7(1 H, s), 6,88 (2H, d, J = 8 Hz), 7,13 (4H, s), 7,22 (2H, d, J = 8H z), 7,45-7,47 (2H, m). EM (IEN+): 528,1 (MNa+).

Ejemplo 90

N-((1R)-2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-1-metiletil)urea

40

**[0217]** A una solución de clorhidrato de (1R)-2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}-1-metil-etanamina en diclorometano se le añadió trietilamina e isocianato de trimetilsililo a 0 °C.

**[0218]** Después de agitar durante 5 h, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite, que se purificó por cromatografía preparativa de capa fina (1 mm, acetato de etilo) para dar un aceite. El aceite se cristalizó en una mezcla de éter isopropílico, acetato de etilo y n-hexano para dar el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (22,8 mg, 88,1%).

45 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29 (3H, d, J = 8 Hz), 3,82 (3H, s), 3,87-3,94 (2H, m), 4,07-4,19 (1H, m), 4,51 (2H, s), 4,87 (1H, d, J = 8 Hz), 6,67 (1H, s), 6,8-6,89 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8 Hz), 7,215 (2H, d, J = 10 Hz). EM (IEN+): 435,3 (MH+), 476,3(MH+MeCN).

50

Ejemplo 91

- 55 N-(2-{4-[1-(6-Metoxi-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

**[0219]** El compuesto del título (130 mg, 71,8%) se preparó a partir de diclorhidrato de 2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina de una manera similar a la del Ejemplo 77.

60 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,03 (3H, s), 3,555 (2H, dt, J = 5, 5 Hz), 3,94 (3H, s), 4,115 (2H, t, J = 5 Hz), 4,785 (1H, t a, J = 5 Hz), 6,71 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8 Hz), 7, 16 (2H, d, J = 8 Hz), 7,555 (2H, dd, J = 8, 2 Hz), 8,085 (1H, d, J = 2 Hz). EM (IEN+): 479,1 (M+Na)+.

Ejemplo 99

N-(2-{4-[3-(Difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)-2-hidroxietanosulfonamida

5 **[0220]** A una solución de 2-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-difluorometil-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona en acetonitrilo se le añadió monohidrato de hidrazina.

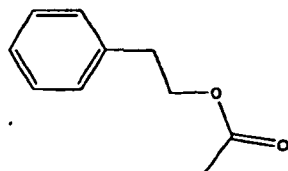
**[0221]** Después de agitar a 60 °C durante una noche, la mezcla se filtró. Y el filtrado se evaporó para dar 2-(4-[1-(4-metoxifenil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil)etanamina en forma de un aceite de color naranja.

10

**[0222]** A una solución del aceite y trietilamina en cloroformo se le añadió cloruro de 2-hidroxietanosulfonilo a temperatura ambiente.

15 **[0223]** Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua y cloroformo. La fase acuosa se separó y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó para dar el compuesto diana (220 mg, 76,1%).

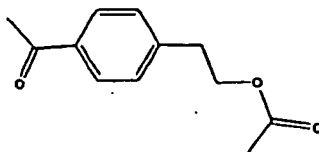
20 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,875 (2H, t, J = 7 Hz), 2,91-3,19 (2H, m), 3,395 (2H, dt, J = 6 Hz), 3,83 (3H, s), 3,985 (2H, t, J = 5 Hz), 4,44 (1H, t a, J = 6 Hz), 6,7 (1H, s), 6,765 (1H, t, J = 55 Hz), 6,875 (2H, d, J = 10 Hz), 7,12 (6H, s). EM (IEN+): 452,19(MH+).

Preparación 1**[0224]**

I

25

30 **[0225]** A una suspensión de AlCl<sub>3</sub> (45,9 g) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (13,4 ml) (Aproximadamente 5 °C) y después I (25,7 g) mencionado anteriormente en refrigeración con hielo (5-10 °C). Después de agitar durante 8 horas, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (dos veces) y HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto. El producto se destiló a presión reducida para dar 105,8 g (84%) del siguiente compuesto (P0001)

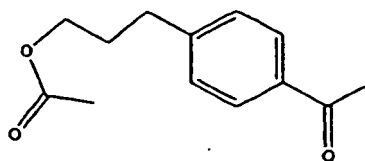


(P0001)

Comprobación por TLC: Ninhidrin/UV

p.e. 1 > 91-117 °C/0,7 mmHg. E111271-1 12,6 g 2 > 117 °C/0,7mmHg. E111271-2 105,8 g

35

Preparación 2**[0226]**

(P0002)

40

**[0227]** El compuesto anterior P0002 se preparó de una manera similar a la de P0001.

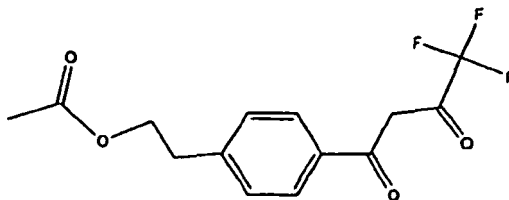
Masa (API-EN positiva): 243 (M+Na)+

RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,91-2,05 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,09 (2H, t, J = 6,5 Hz) 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz)

5

### Preparación 3

**[0228]**



( P0003 )

10

**[0229]** Se añadieron en porciones (en tres porciones) 427 mg de hidruro sódico al 60% a una solución del compuesto P0001 (2 g) y 2,6 ml de trifluoroacetato de etilo en 10 ml de DMF con refrigeración en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 minutos. El baño de hielo se reemplazó por un baño de agua. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a 24,5 °C, después cayó lentamente a 22 °C durante

15 1 hora. La mezcla se agitó a t.a. durante 1 hora, después se vertió en una mezcla de 12 ml de HCl 1 M y 40 ml de hielo. La totalidad de la mezcla se extrajo con 20 ml de AcOEt. La fase orgánica se lavó con 30 ml de H<sub>2</sub>O, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con tolueno. Los cristales obtenidos se lavaron con 10 ml n-hexano enfriado y 5 ml de éter de petróleo por decantación para dar un compuesto P0003 en forma de

20 cristales de color blanco.

pf. 87-88 °C

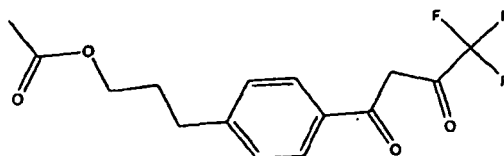
Masa (API-EN negativa): 301 (M-H)+.

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,00 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,27 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,99 (1H, s), 7,48 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,08 (2H, d, J = 8,3 Hz)

25

### Preparación 4

**[0230]**



( P0004 )

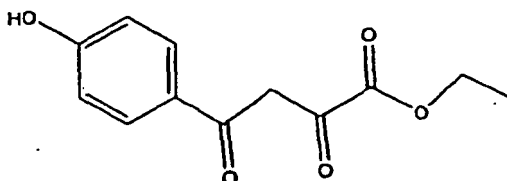
30

**[0231]** P0004 se preparó de una manera similar a la de P0003 como se muestra en la Preparación 3.

Masa (API-EN negativa): 315 (M-H)+

RMN JA24, 112

35 RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,92-2,06 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,74-2,82 (2H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,55 (1H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz)

Preparación 5**[0232]**

( P0005 )

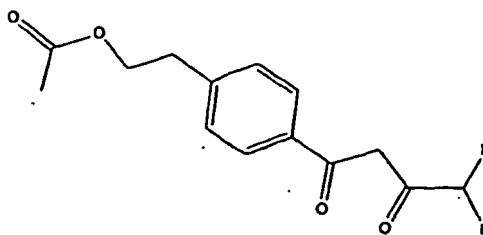
5

**[0233]** P0005 se preparó de una manera similar a la de P0003 como se muestra en la Preparación 3. cristales de color amarillo

Masa (API-EN positiva): 259 (M+Na)+

RMN 1H a 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d):

10 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,02 (1H, s), 7,96 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Preparación 6**[0234]**

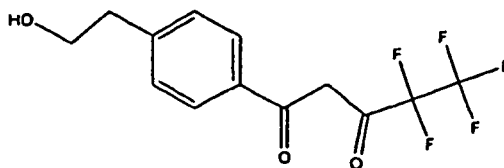
( P0006 )

15

**[0235]** P0006 se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de P0003. (PREPARACIÓN 3)

Preparación 7

20

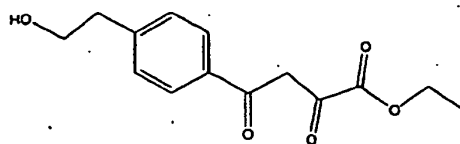
**[0236]**

( P0007 )

**[0237]** Se añadieron en tres porciones 233 mg de hidruro sódico al 60% a una solución de 1 g de P0001 y 0,93 ml de pentafluoropropionato de etilo con refrigeración en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a 24-27 °C con refrigeración en un baño de agua durante varias horas, después se vertió en una mezcla de hielo y 50 ml de HCl 1 M. La totalidad de la mezcla se extrajo dos veces con AcOEt. La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 1,94 g de P0007 en forma de un aceite.

30 Masa (API-EN negativa): 309 (M-H)+

RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 2,90-3,05 (2H, m), 3,85-4,00 (2H, m), 6,62 (1H, s), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8,3 Hz)

Preparación 8**[0238]**

( P0008 )

5

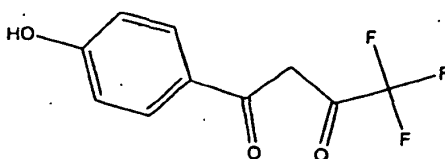
**[0239]** Se añadieron gota a gota 18 ml de una solución al 20% de etóxido sódico en EtOH a una solución de P0001 (4,00 g) y 5,95 g de oxalato de dietilo en 12 ml de DMF a 4-6 °C. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de 100 ml de hielo-agua y 5 ml de HCl conc., y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 M, H2O y una solución acuosa saturada de

10 cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con carbono activado, después se filtró a través de un lecho de SiO2 (20 ml). El lecho se lavó con AcOEt. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío para dar P0008 (6,05 g) en forma de un aceite.

Masa (API-EN positiva): 287 (M+Na)+, (API-EN negativa) 263(M-H)+

RMN 1H a 200 MHz (CDCl3, d): 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,96 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,93 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,40 (2H, c,

15 J = 7,1 Hz), 7,06 (1H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8,3 Hz)

Preparación 9**[0240]**

( P0009 )

20

**[0241]** A una solución de 4-hidroxibenzofenona (160 g), trifluoroacetato de metilo (182 ml) y etanol (11 ml) en N,N-dimetilformamida (670 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (suspensión en aceite mineral, 103 g) durante 15 minutos a 0 ~ 35 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después a 35 ~ 40 °C durante 3

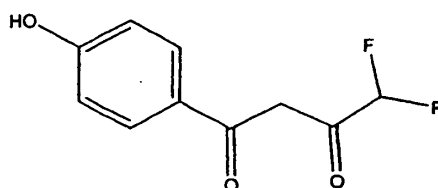
25 horas. La mezcla se vertió en una mezcla de hielo y cloruro de hidrógeno concentrado (320 ml) (total de fase acuosa 4 l) y éter diisopropílico (2 l). La fase acuosa se separó y se extrajo con éter diisopropílico (500 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml x 4) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 415 g de un sólido. El sólido se disolvió en éter diisopropílico (200 ml) a 65 °C. A la solución se le añadió gota a gota hexano (1,5 l) en agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente

30 durante 1 hora, la suspensión se filtró y se secó a presión reducida para dar un sólido (primer cultivo, 109,53 g, 40%). Las aguas madre se evaporaron y se trataron de forma similar con éter diisopropílico (20 ml) y hexano (250 ml) para dar un segundo cultivo (71,11 g, 26%). P0009 (total del primer y segundo cultivos, 66,2%).

RMN (CDCl3); 5,65 (1H, s a), 6,50 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz).

EM (IEN+), 255,1 (M+Na)+.

35

Preparación 10**[0242]**

( P0010 )

40

**[0243]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de P0009 (S0203744) en forma de un polvo (56,195 g, 102%). RMN (CDCl3); 6,01 (1H, t, J = 54 Hz), 6,49 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (2H, d, J =

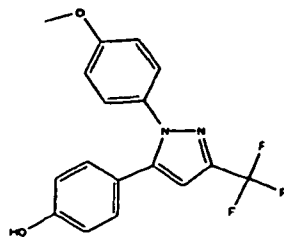


8,8 Hz).  
EM (IEN-), 213,3(M-H)+

Preparación 11

5

[0244]



( P0011 )

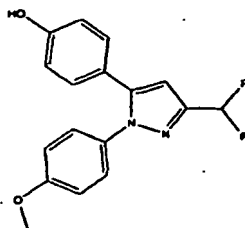
[0245] Una mezcla de P0009 (100 g), clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (82,4 g) y acetato sódico (42,6 g) en 10 ácido acético (550 ml) se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (4 l) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con agua (250 ml x 3) y Hex (500 ml x 2), y se secó a temperatura ambiente durante una noche para dar un polvo (157,86 g). El polvo se purificó por recristalización en acetato de etilo y hexano para dar 121,34 G de P0011 en forma de un polvo (77%).

15 RMN (CDCl<sub>3</sub>); 3,82 (3H, s), 5,08 (1H, s a), 6,67 (1H, s), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz).  
EM (IEN+); 357,1 (M+Na)+.

Preparación 12

20

[0246]



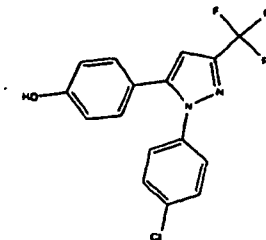
( P0012 )

[0247] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de P0011 en forma de un sólido (3,2028 25 g, 72%). RMN (DMSO-d<sub>6</sub>); 3,88 (3H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (1H, t, J = 55 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,7 Hz).  
EM (IEN+); 316,1 (M-H)+, 633,3 (2M-H).

Preparación 13

30

[0248]



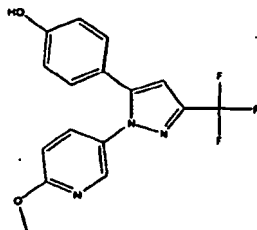
( P0013 )

[0249] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de P0011.

35

## Preparación 14

[0250]



(P0014)

5

[0251] A una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (3,43 g) en agua (7,7 ml) se le añadió una solución de P0009 en ácido acético (50 ml). Después, la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con agua (100 ml), y se secó a temperatura ambiente para dar P0014 en forma de un sólido de color pardo

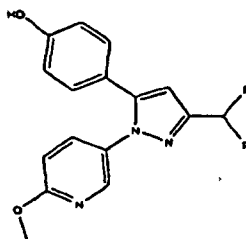
10 (3,26 g, 90%).

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>); 3,88 (3H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,06-7,15 (3H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,5, 2,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,86 (1H, s, OH). EM (IEN<sup>-</sup>); 334,1 (M-H)<sup>+</sup>, 669,2 (2M-1)<sup>+</sup>.

## Preparación 15

15

[0252]



(P0015)

[0253] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de P0014 en forma de un polvo de color pardo pálido (13,58 g, 91,7%).

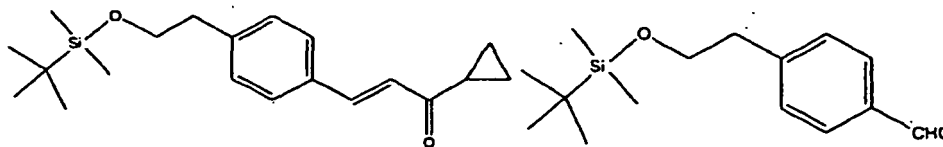
20

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>); 3,94 (3H, s), 6,67 (1H, s), 6,75 (1H, t, J = 55 Hz), 6,73-6,80 (3H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz).

EM (IEN<sup>-</sup>); 316,1 (M-H), 633,3 (2M-H).

## 25 Preparación 16

[0254]



(P0016)

(P0016-1)

30 [0255] Se añadió 1 ml de NaOH 1 M a una solución de 1,31 g de P0016-1 (referida en el documento WO9427973) y en 5 ml de EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano para dar P0016 (900 mg) en forma de un aceite.

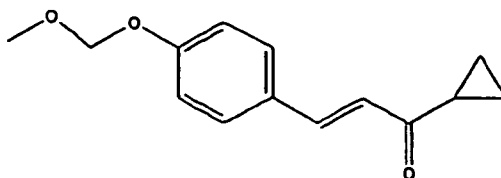
35 Masa (IEN<sup>+</sup>): 331 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): -0,05 (6H, s), 0,82 (9H, s), 0,94 (4H, d, J = 6,0 Hz), 2,38-2,52 (1H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,79 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,1 Hz),

7,65 (1H, d, J = 16,2 Hz)

Preparación 17

5 [0256]



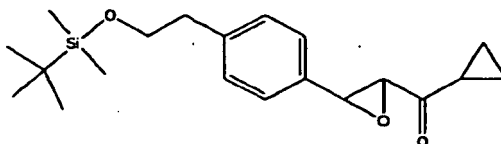
(P0017)

[0257] Se prepararon 6,41 g de P0017 de una manera similar a la de P0016. Masa (API-EN positiva): 255 (M+Na)<sup>+</sup>

10 RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 0,90-1,01 (2H, m), 1,11-1,20 (2H, m), 2,22 (1H, m), 3,49 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 16,0 Hz)

Preparación 18

15 [0258]



(P0018)

Se añadieron 0,64 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% y 0,64 ml de NaOH 3 M a una solución 0,25 M de 1,03 g de P0016 en EtOH:acetona = 3:1. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y se repartió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar P0018 (792 mg) en forma de un aceite.

Masa (IEN<sup>+</sup>): 347 (M+H)<sup>+</sup>

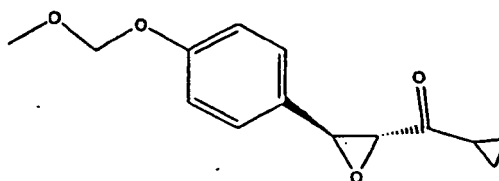
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d):

-0,05 (6H, s), 0,82 (9H, s), 0,92-1,04 (4H, m), 2,24 (1H, m), 2,75 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,76 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,86 (1H, d, J = 1,9 Hz), 4,19 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4 Hz)

25

Preparación 19

[0259]



(P0019)

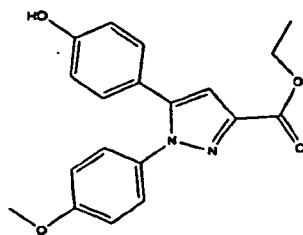
30

[0260] Se prepararon 1,082 g de P0019 a partir de 1,0 g de P0017 de una manera similar a la de P0018.

Masa (API-EN positiva): 271(M+Na)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 0,90-1,04 (4H, m), 2,24 (1H, m), 3,37 (3H, s), 3,88 (1H, d, J = 1,9 Hz), 4,17 (1H,

35 1,07 (2H, m), 1,12-1,26 (2H, m), 2,18 (1H, m), 3,48 (3H, s), 3,58 (1H, d, J = 1,9 Hz), 4,05 (1H, d, J = 1,9 Hz), 5,18 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz)

Preparación 20**[0261]****(P0020)**

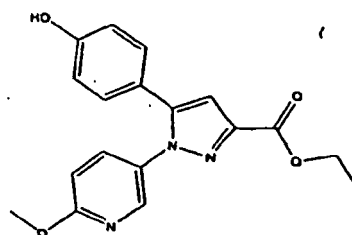
5

**[0262]** Se disolvió 17,00 g de P0005 en 68 ml de EtOH caliente 170 ml de AcOH a 70 °C. A esta solución se le añadió P0005, suspendido en 20 ml de H<sub>2</sub>O, en una porción. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1,5 horas y después se vertió en una mezcla de 500 ml de hielo y 10 ml de HCl conc. Se añadieron 100 ml de éter diisopropílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Los precipitados se recogieron y se lavaron sucesivamente con HCl 1 M, H<sub>2</sub>O y éter diisopropílico. Éstos se secaron al aire durante una noche para dar 21,28 g de P0020 en forma de un polvo de color amarillo pálido.

Masa (IEN+): 339 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 400 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,82 (3H, s), 4,44 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (1H, s), 7,08 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9,0 Hz)

15

Preparación 21**[0263]****(P0021)**

20

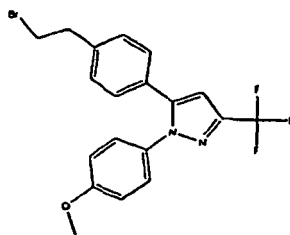
**[0264]** P0021 se preparó a partir de P0005 de una manera similar a la de P0020.

polvo de color blanco

Masa (IEN+): 340 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,88 (3H, s), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, s), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 9,82 (1H, s)

25

Preparación 2230 **[0265]****(P0022)**

**[0266]** Una solución de 831 mg de trifetilfosfina en 5 ml de THF se añadió gota a gota a una solución de 521,8 mg de E0118 y 1,15 g de tetrabromuro de carbono en 5 ml de THF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron en una porción 573 mg de tetrabromuro de carbono y 415 mg de trifetilfosfina y se agitó durante 1 hora más. El material insoluble se eliminó por filtración y se lavó con THF. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 5%, después 25% para dar 647,2 mg de P0022 en forma de una cera de color amarillo pálido.

pf. 60-70 °C

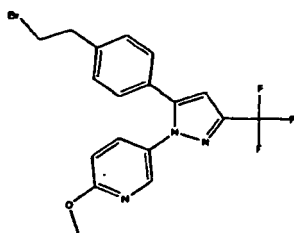
Masa (API-EN positiva): 425,427 (M+H)<sup>+</sup>, 447,449 (M+Na)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 3,12-3,19 (2H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,82 (3H, s), 6,72 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,16-7,30 (6H, m)

10

#### Preparación 23

[0267]



(P0023)

15

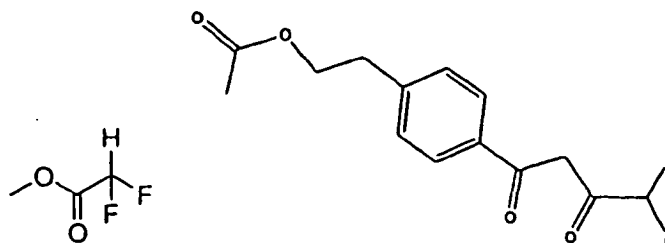
[0268] P0023 se preparó de una manera similar a la de P0022, aceite incoloro Masa (API-EN positiva): 448,450 (M+Na)<sup>+</sup>

RMN 1H a 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,14 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,74 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, s), 7,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz),

20

#### Preparación 24

[0269]



(P0024-0)

(P0024)

25

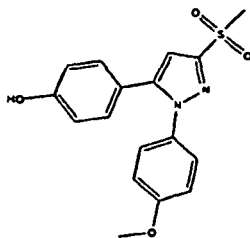
[0270] A una solución de P0001 (20,0 g) y P0024-0 (53,4 g) en DMF (200 ml) se le añadió en porciones NaH (4,27 g) en refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y la temperatura se mantuvo por debajo de 40 °C. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla de reacción se vertió en dilHCl enfriado con hielo y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (500 ml, Hex:EtOAc) para dar 12,12 g de P0024 en forma de un cristal.

pf: 52,6 - 53,6 °C

30

## Preparación 25

[0271]



(P0024)

5

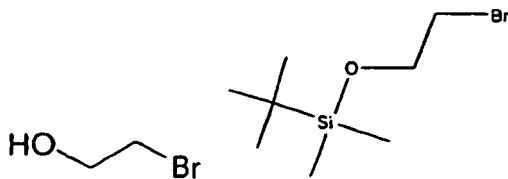
[0272] A la solución de 5-[4-(metoximatoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazol (0,93 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y alcohol isopropílico (5 ml) se le añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (20%, 8 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó (sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar 0,82 g de 4-[1-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-5-il-fenol (P0025).

Masa; 345 (M+1)

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ); 3,32 (3H, s), 3,79 (3H, s), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,05 (1H, s), 7,08 (2H, d J=8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,84 (1H, s).

## 15 Preparación 26

[0273]



(P0026-0)

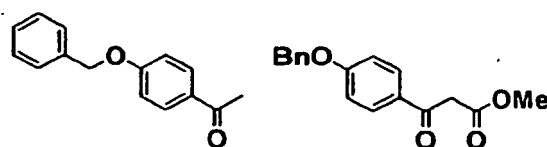
(P0026)

20 [0274] A una solución de P0026-0 (5,0 g) e imidazol (3,3 g) en DMF (40 ml) se le añadió en porciones TBDMSCI (6,69 g) a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se añadieron agua y hexano. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con hexano. La fase orgánica combinada se lavó con agua (dos veces) y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 9,49 g (98,3%) de P0026. IR (película): 2952,5, 2935,1, 1467,6, 1255,4, 1124,3, 1097,3, 838,9, 777,2 cm<sup>-1</sup>.

25

## Preparación 27

[0275]



(P0027-0)

(P0027)

30

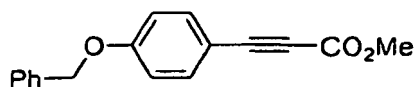
[0276] A una solución de P0027-0 (10 g) y 5,97 g de carbonato de dimetilo en DMF se le añadieron 4,77 g de metóxido sódico. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua con 8 ml de HCl conc. y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar un sólido de color naranja. Que se recristalizó en MeOH para dar P0027 en forma de cristales de color blanco.

35 RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,75 (3H, s), 3,96 (2H, s), 5,14 (2H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,34-7,45 (5H, m), 7,93 (2H, d, J = 8,9 Hz)

IEN de Masas 285 (M+H)<sup>+</sup> (plataforma de archivo 7366-1)

Preparación 28

[0277]



(P0028)

5

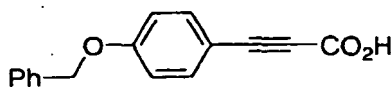
[0278] A una solución de 294 mg de óxido de trifenilfosfina en 3 ml de 1,2-dicloroetano se le añadieron gota a gota 198 mg anhídrido trifluorometanosulfónico con refrigeración en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, momento en el que surgieron precipitados de color blanco. A esta mezcla se le añadió gota a gota P0027 (300 mg) en 1,2-dicloroetano 2 ml, seguido de la adición de Et3N 214 mg. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con H2O, NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 5% y 10%. El residuo se cristalizó en IPE para dar P0028 (166 mg) en forma de un polvo de color blanco.

Masa (IEN+): 289 (M+Na)+

15 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 3,76 (3H, s), 5,18 (2H, s), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,33-7,48 (5H, m), 7,62 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Preparación 29

20 [0279]



(P0029)

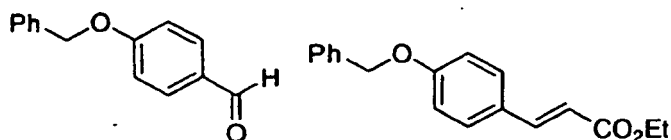
[0280] Se disolvieron 124 mg de KOH sólido en 5 ml de EtOH a 50 °C. A esta solución se le añadió P0028 (196 mg). Después de agitar a la misma temperatura durante 2 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre HCl 1 M y CHCl3. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CHCl3. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4 y se evaporaron al vacío. Los cristales residuales se recogieron y se lavaron con IPE para dar un 1<sup>er</sup> cultivo de P0029 (87 mg) en forma de un polvo de color blanco. El licor madre se concentró al vacío y los cristales residuales se recogieron y se lavaron con n-hexano para dar un 2<sup>o</sup> cultivo de P0029 (39 mg) en forma de un polvo de color ligeramente rojizo.

30 Masa (ESI-): 251 (M-H)+

RMN 1H a 200 MHz (CDCl3, d): 5,10 (3H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,34-7,43 (5H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Preparación 30

35 [0281]



(P0030-0)

(P0030)

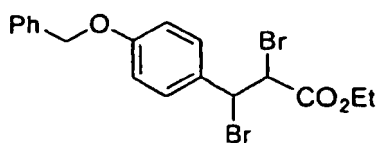
[0282] A una solución de P0030-0 (2 g) y 2,32 g de fosonoacetato de trietilo en 20 ml de DMF se le añadieron en dos porciones 490 mg de NaH al 60% con refrigeración en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se vertió en agua enfriada con hielo que contenía NH4Cl. La mezcla se agitó durante un rato, se recogieron precipitados de color blanco y se lavaron con agua e IPA acuoso al 10% para dar P0030.

RMN 1H a 200 MHz (CDCl3, d): 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,10 (2H, s), 6,31 (1H, d, J = 16,0

H<sub>z</sub>), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32-7,50 (7H, m), 7,64 (1H, J = 16,0 Hz)

Preparación 31

5 [0283]



(P0031)

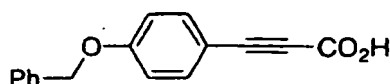
[0284] A una solución de P0030 (2,79 g) en 28 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadieron gota a gota 1,66 g de bromo con refrigeración en baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se repartió. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Los cristales residuales se recogieron y se lavaron con n-hexano para dar P0031 (3,07 g) en forma de un polvo amarillo pálido.

10 RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11,8 Hz), 5,07 (2H, s), 5,35 (1H, d, J = 11,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32-7,45 (5H, m)

15

Preparación 32

[0285]



(P0032)

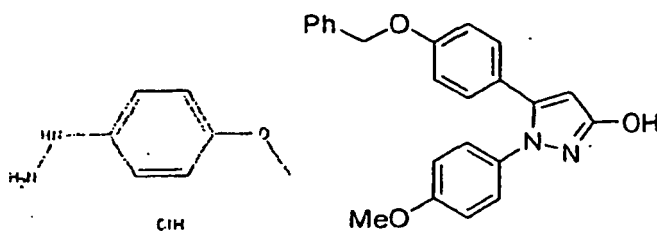
20

[0286] Se disolvieron 1,73 g de KOH sólido al 1,73% en 20 ml de EtOH acuoso al 95% a 50 °C. Se añadió P0031 (3,05 g) en una porción y la mezcla se calentó a reflujo durante 9 horas. A esta mezcla se le añadió una solución de 0,32 g de KOH al 85% disuelto en 10 ml de EtOH acuoso al 95% y se sometió a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se recogieron precipitados y se lavaron con EtOH. Los cristales se suspendieron en AcOEt y H<sub>2</sub>O, se enfriaron en un baño de hielo, se acidificaron con HCl 3 M y HCl 1 M. La mezcla se repartió y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El sólido residual se recogió y se lavó con IPE-n-hexano para dar P0032 (0,67 g) en forma de un polvo de color blanco.

25 RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 5,10 (3H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,34-7,43 (5H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,9 Hz)

30 Ejemplo 102 (no incluido)

[0287]



(E0102-0)

(E0102)

35 [0288] A una solución de P0032 (99,9 mg) y 64,2 mg de HOBT en 1 ml de N-metilpirrolidona se le añadieron 91,1 mg de WSCD-HCl y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. En otro matraz, se añadieron 76,8 mg de diisopropiletilamina a una suspensión de E0102-0 (83,0 mg) en 1 ml de N-metilpirrolidona y se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió todo el E0102-0. La solución de E0102-0 se añadió al matraz de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío. Los cristales residuales se suspendieron en AcOEt caliente, se enfriaron con agitación, se recogieron y se lavaron con AcOEt para dar E0102 (90,9 mg) en forma de un polvo de color blanco.

40

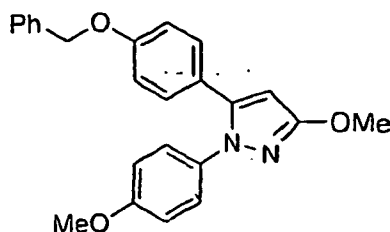


Masa (IEN+): 373 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 3,75 (3H, s), 5,08 (2H, s), 5,81 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,32-7,47 (5H, m), 10,00 (1H, s)

5 Ejemplo 103 (no incluido)

[0289]



(E0103)

10 [0290] A una suspensión de E0102 (20,9 mg) and 23,3 mg de K2CO3 en 0,5 ml de DMSO se le añadieron 10,6 mg de sulfato de dimetilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se repartió entre AcOEt y H2O, y la fase orgánica se lavó con NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina desarrollada con AcOEt/n-hexano = 25%. Los cristales obtenidos se cristalizaron en IPE para dar E0103 (12,0 mg) en forma de cristales de color blanco. Masa (IEN+): 387

15 (M+H)+

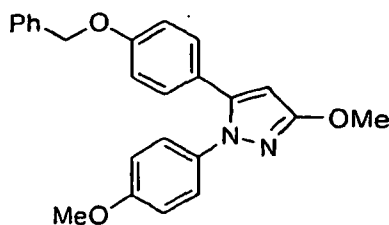
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,04 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,17 (9H, m), 7,30-7,50 (5H, m)

RMN 1H a 200 MHz (CDCl3, d): 3,80 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,04 (2H, s), 5,88 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11-7,21 (9H, m), 7,34-7,43 (5H, m)

20

Ejemplo 104 (no incluido)

[0291]



(E0104)

25

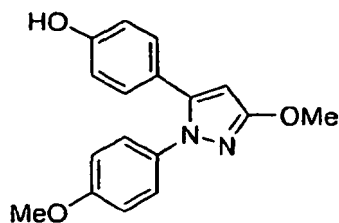
[0292] A una suspensión de E0102 (818 mg) y 911 mg de K2CO3 en 6 ml de DMF se le añadieron 0,56 ml de carbonato de dimetilo. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas. Se añadió 1 ml más de carbonato de dimetilo y se agitó a 120 °C durante 8 horas. La mezcla se repartió entre AcOEt y H2O, y la fase ac. se extrajo de nuevo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 30%. El residuo se cristalizó en 2,5 ml de AcOEt y 5 ml de n-hexano para dar E0104 (583 mg) en forma de cristales de color blanco.

30

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,09 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,17 (4H, m), 7,30-7,50 (5H, m)

35

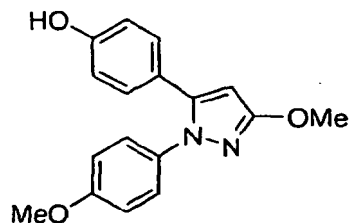
RMN 1H a 200 MHz (CDCl3, d): 3,80 (3H, s), 3,97 (3H, s), 5,04 (2H, s), 5,88 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11-7,21 (4H, m), 7,34-7,43 (5H, m).

Preparación 33**[0293]****(P0033)**

5

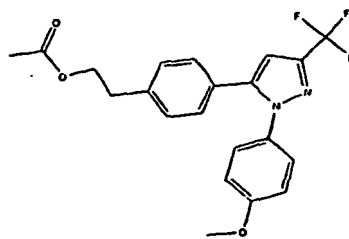
**[0294]** Una mezcla de 50 mg de Pd al 10%-C al 50% de humedad y E0104 (261 mg) en 2 ml de AcOEt and 2 ml de MeOH se hidrogenó en 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadieron 50 mg más de Pd al 10%-C al 50% de humedad y la mezcla se hidrogenó en 3,5 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración, y el filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se

10 disolvió en AcOEt, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en AcOEt-n-hexano para dar P0033 (146 mg) en forma de un polvo de color blanco. Masa (IEN+): 297 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,75 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,98 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,69 (1H, s)

15 Preparación 34**[0295]****(P0034)**

20 **[0296]** A una solución de 455 mg formiato de amonio en 1 ml de H<sub>2</sub>O se le añadieron sucesivamente 6 ml de EtOH, E0104 (558 mg), 1 ml de THF y 60 mg de Pd al 10%-C al 50% de humedad. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O, y la fase orgánica se lavó con NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Los cristales residuales se recrystalizaron en 3 ml de AcOEt y 3 ml n-hexano para dar P0034 (335

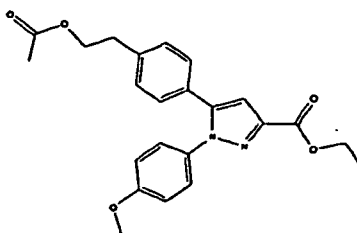
25 mg) en forma de cristales de color blanco.  
 Masa (IEN+): 297 (M+H)<sup>+</sup>

Ejemplo 105 (no incluido en la invención)30 **[0297]****(E0105)**

**[0298]** Una mezcla de P0003 (2,9 g) y 4-metoxifenilhidrazina (1,68 g) en ácido acético (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la adición de agua, la mezcla se extrajo dos veces con tolueno. La fase orgánica combinada se lavó con agua (dos veces), NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc = 8:1-4:1) para dar 2,2 g (57%) de E0105 en forma de un aceite.  
 5 IR (película): 1737,6, 1511,9, 1240,0, 1159,0, 1130,1 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 109 (no incluido en la invención)

10 **[0299]**



(E0109)

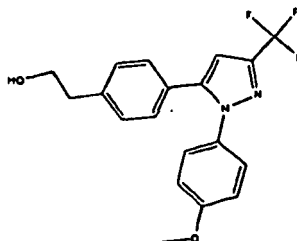
**[0300]** E0109 se preparó de una manera similar a la de E0105.

Masa (IEN+) 409 (M+H)<sup>+</sup>, 431 (M+Na)<sup>+</sup>

15 RMN: SE20,059, RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,96 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,79 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, s), 7,16-7,28 (6H, m)

(Ejemplo 118 (no incluido)

20 **[0301]**



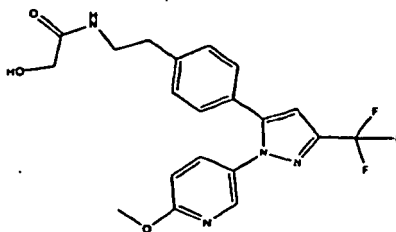
(E0118)

**[0302]** Una mezcla de E0105 (2,0 g) y NaOH 1 N (15 ml) en THF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de que se completara la reacción, la mezcla se neutralizó con HCl 1 N (15 ml), se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (H/EA = 2:1-1:1) para dar 1,14 g (64%) de E0118 en forma de un cristal.  
 25 pf: 103-104 °C

30 **[0303]** IR (película): 3396,0, 1513,9, 1467,6, 1238,1, 1160,9, 1132,0 cm<sup>-1</sup>.

## Ejemplo 119

[0304]



(E0119)

5

[0305] E0119 se preparó a partir de E0217 de una manera similar a la de E0118.

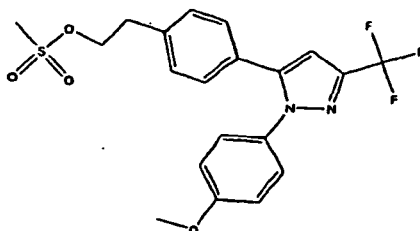
IR (puro): 3359, 3332, 3325, 1658, 1651, 1624, 1614, 1545, 1533, 1500  $\text{cm}^{-1}$ .

Masa (IEN+): 421 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO- $d_6$ , d): 2,71-2,79 (2H, m), 3,28-3,39 (2H, m), 3,76 (2H, s), 3,88 (3H, s), 5,47 (1H, a),  
 10 6,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, s), 7,29 (4H, s), 7,79 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,80 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,19 (1H, d,  
 J = 2,7 Hz)

Ejemplo 138 (no incluido)

15 [0306]



(E0138)

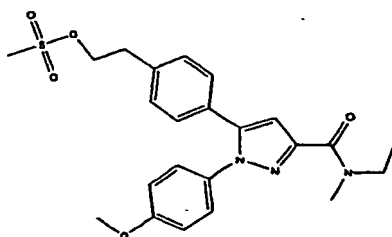
[0307] A una solución de E0118 (1,0 g) y Et<sub>3</sub>N (0,6 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,26 ml) en refrigeración con hielo. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se  
 20 inactivó con agua y se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar ~1,2 g (99%) de E0138 en bruto en forma de un sólido de color blanquecino.

IR (película): 1513,9, 1969,5, 1351,9, 1240,0, 1166,7, 1130,1, 971,9, 835,0, 804,2  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN 1H a 200 MHz (DMSO- $d_6$ , d) 1,09-1,23 (3H, m), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,01 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,09 (3H, s); 3,43-  
 3,77 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,42 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3  
 25 Hz), 7,65-7,733 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz)

Ejemplo 140 (no incluido)

[0308]



(E0140)

30

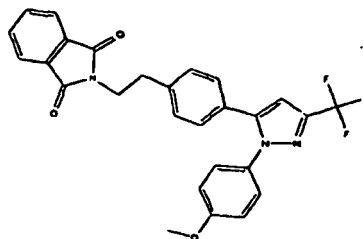
[0309] E0140 se preparó de una manera similar a la de E0138. Masa (APCI+): 458 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO- $d_6$ , d): 1,05-1,25 (3H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 2,98,3,29 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,40-3,85  
 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,42 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,86,6,88 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18-7,32 (6H, m)

35

Ejemplo 148 (no incluido)

**[0310]**



**(E0148)**

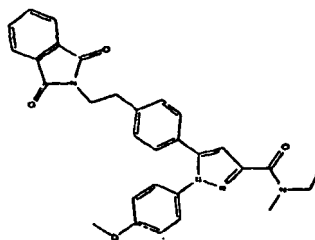
5

**[0311]** Una mezcla de E0138 (900 mg) y ftalimida potásica (454 mg) en DMF (18 ml) se agitó a 60 °C durante 3,0 horas. Después de la adición de agua, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó dos veces con agua y con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 ml) para dar 930 mg (93%) de E0148 en forma de un polvo.

IR (película): 1772,3, 1712,5, 1240,0, 1160,9, 1130,1 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 150 (no incluido)

15 **[0312]**



**(E0150)**

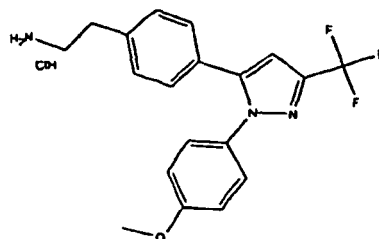
**[0313]** E0150 se preparó a partir de E0140 de una manera similar a la de E0148.  
polvo amorfo

20 Masa (IEN+): 509 (M+H) +

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,12, 1,18 (3H, t, J = 7,0, 7,1 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,97, 3,28 (3H, s), 3,47, 3,71 (2H, c, J = 7,1, 7,0 Hz), 3,78 (3H, s), 3,81 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,82,6,84 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,20 (6H, m), 7,79-7,89 (4H, m)

25 Ejemplo 158 (no incluido)

**[0314]**



**(E0158)**

30 **[0315]** A una solución de E0148 (800 mg) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) le se añadió hidróxido de hidrazina (87 ul) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó. Después de la adición de

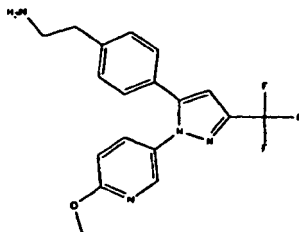
diclorometano, la mezcla se agitó durante una hora, se filtró y se evaporó. El residuo se trató con HCl 4 N/EtOAc para dar 518 mg (80%) de E0158.

IR (película); 3403,74, 1610,27, 1511,92, 1467,56, 1238,08, 1160,94, 1130,08, 1027,87, 975,80, 836,96, 806,10  $\text{cm}^{-1}$ .

5

Ejemplo 165 (no incluido)

**[0316]**



(E0165)

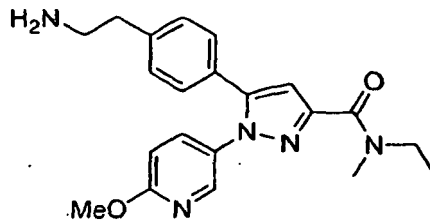
10

**[0317]** A una solución de E0395 (1,08 g) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió monohidrato de hidrazina (0,53 ml). Después de agitar a 60 °C durante una noche, la mezcla se filtró. Y el filtrado se evaporó para dar E0165 en forma de un aceite de color naranja (814 mg, 102%). RMN (CDCl<sub>3</sub>), 2,76 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,94 (3H, s), 6,73 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22-7,12 (4H, m), 7,57 1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz). EM (IEN+); 363, 3 (MH+).

15

Ejemplo 166 (no incluido)

**[0318]**



(E0166)

20

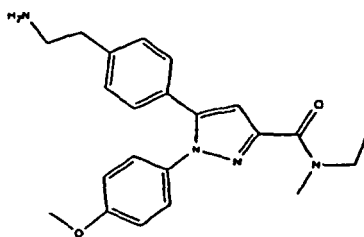
**[0319]** E0166 se preparó a partir de E0046 de una manera similar a la de E0165.

Masa (IEN+): 380 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d):

25

1,91-1,23 3H, m), 2,59-2,79 (4H, m), 2,98,3,28 (3H, s), 3,48, 3,71 (2H, c, J = 7,2,7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 6,86-6,93 (2H, m), 7,16-7,26 (4H, m), 7,64-7,73 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,5 Hz)

Ejemplo 167 (no incluido)**[0320]**

(E0167)

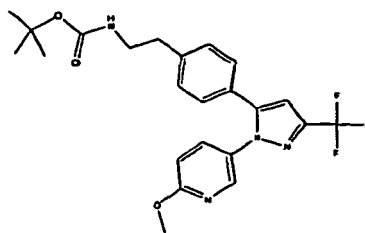
5

**[0321]** E0167 se preparó a partir de E0150 de una manera similar a la de E0165.

Masa (IEN+): 379 (M+H) +

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d):

- 10 1,08-1,22 (3H, m), 2,57-2,78 (4H, m), 2,97, 3,29 (3H, s), 3,48, 3,72 (2H, c, J = 7,2, 7,0 Hz), 3,78 (3H, s), 6,83, 6,85 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,06-7,26 (6H, m)

Ejemplo 16915 **[0322]**

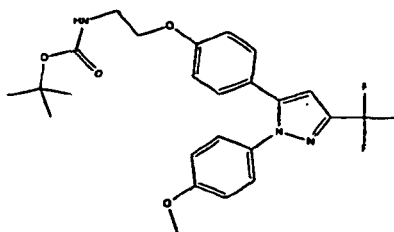
(E0169)

**[0323]** A una solución de E0165 (180 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió trietilamina (0,242 ml) y anhídrido de t-butoxicarbonilo (325 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una

- 20 noche, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). La fase orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 N), solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para dar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (25 ml de SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo al 20%/hexano) para dar E0169 en forma de un aceite (224 mg, 97,5%).

RMN (CDCl<sub>3</sub>); 1,35 (9H, s), 2,69 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,09-3,19 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17

25 (1H, s), 7,18-7,27 (4H, m), 7,75 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz).EM (IEN+); 485,2 (M+Na).

Ejemplo 170**[0324]**

(E0170)

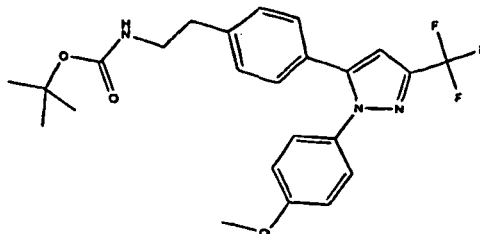
30

**[0325]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0169.RMN (CDCl<sub>3</sub>), 1,45 (9H, s), 3,49-3,57 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,67 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,7

Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz). EM (IEN+), 500,2 (M+Na).

Ejemplo 171

5 [0326]



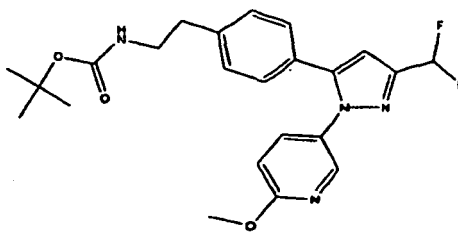
(E0171)

[0327] Una mezcla de E0158 (650 mg), Boc20 (428 mg) and NaOH 1 N (3,3 ml) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron agua y EtOAc, y la fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc) para dar 700 mg (93%) de E0171 en forma de un aceite.

Ejemplo 172

15

[0328]



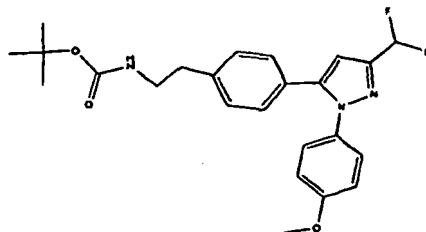
(E0172)

[0329] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0171.

20

Ejemplo 173

[0330]



(E0173)

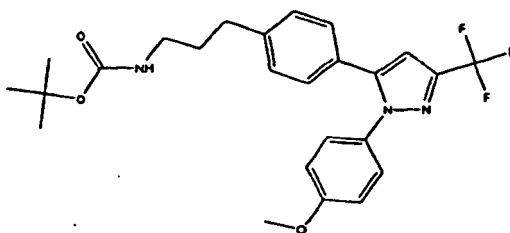
25

[0331] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0171.



## Ejemplo 174

[0332]



(E0174)

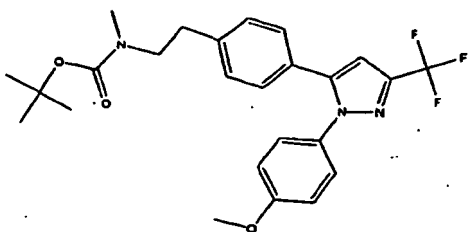
5

[0333] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0171. IR (película): 1702,8, 1513,9, 1241,9, 1164,8, 1132,0  $\text{cm}^{-1}$ .

## Ejemplo 175

10

[0334]



(E0175)

[0335] A una solución de E0171 (200 mg) y Mel (0,14 ml) en THF (20 ml) se le añadió en porciones NaH (35 mg) a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. Casi ninguna reacción.

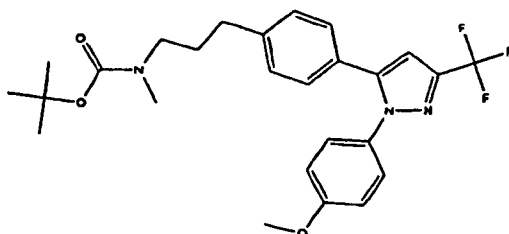
[0336] Se añadió Mel (0,3 ml) y NaH (40 mg), y se añadió DMF se añadió.

[0337] La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas, y después se enfrió y se inactivó con agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar 151 mg (73%) de E0175 en forma de un aceite.

## Ejemplo 176

25

[0338]



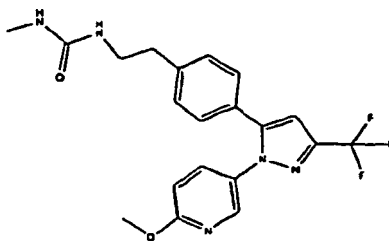
(E0176)

[0339] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0175.

30

## Ejemplo 178

[0340]



(E0178)

5

[0341] Se añadió 36,2 mg de isocianato de metilo a una solución de E0165 (199,3 mg) y 48,6 mg de trietilamina en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con refrigeración en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó de nuevo en AcOEt-n-hexano. El polvo obtenido se disolvió en CHCl<sub>3</sub> y se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 10%. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido residual se recogió y se lavó con éter diisopropílico para dar E0178 (101,3 mg) en forma de un polvo de color blanco.

15 pf. 149 °C

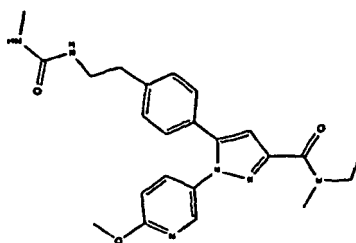
IR (KBr): 3348, 2947, 2885, 1626, 1583, 1529, 1500 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 420 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,49-2,53 (3H, solapamiento), 2,64-2,72 (2H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,72 (1H, c, J = 4,5 Hz), 5,89 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,24 (4H, s), 7,76 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz)

20

## Ejemplo 179

[0342]



(E0179)

25

[0343] Se prepararon 80,7 mg de E0179 a partir de E0166 de una manera similar a la de E0178.

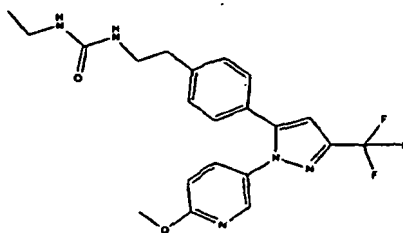
polvo amorfo

IR (puro): 3350, 2950, 2930, 1707, 1691, 1674, 1645, 1641, 1622, 1614, 1566, 1599, 1533, 1510 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 437 (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,09-1,23 (3H, m), 2,49-2,54 (3H, solapamiento), 2,67 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,98,3,28 (3H, s), 3,15-3,28 (2H, m), 3,48,3,71 (2H, c, J = 6,8,6,9 Hz), 3,88 (3H, s), 5,73 (1H, c, J = 4,6 Hz), 5,90 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 7,22 (4H, s), 7,64-7,73 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,6 Hz)

## Ejemplo 180

[0344]



(E0180)

5

[0345] E0180 se preparó a partir de E0294 de una manera similar a la de E0178.

polvo de color blanco

pf. 155-157 °C

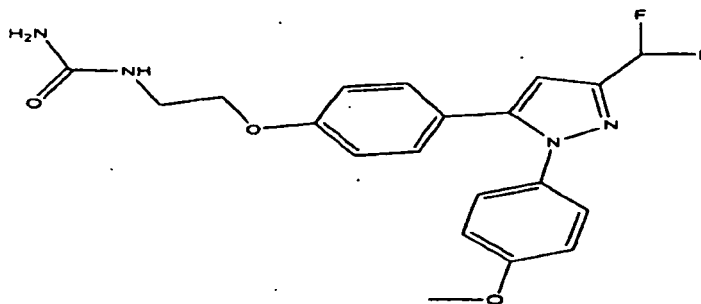
IR (KBr): 3336, 2968, 1707, 1693, 1674, 1621, 1576, 1533  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): (M+H)+

10 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 0,96 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,64-2,72 (2H, m), 2,91-3,05 (2H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,76-5,84 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,24 (4H, s), 7,76 (1H, dd, J = 8,8,2,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz)

## Ejemplo 181

15

[0346]



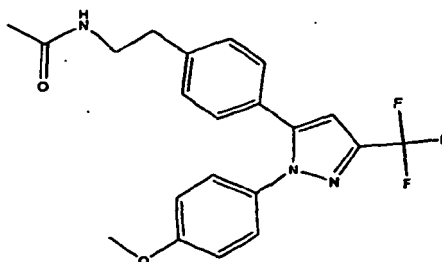
[0347] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0178.

20

[0348] IR (película): 3343,9, 1658,5, 1608,3, 1513,9, 1457,9, 1249,6, 1029,8, 836,9  $\text{cm}^{-1}$ .

## Ejemplo 184

25 [0349]



(E0184)

[0350] Se añadieron 23,3 mg de AcCl a E0158 (107,4 mg) y 68,3 mg de trietilamina en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con refrigeración en un baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con una solución

30

## ES 2 379 076 T3

acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El sólido residual se recogió y se lavó con éter diisopropílico para dar E0184 (84 mg) en forma de un polvo de color blanco.

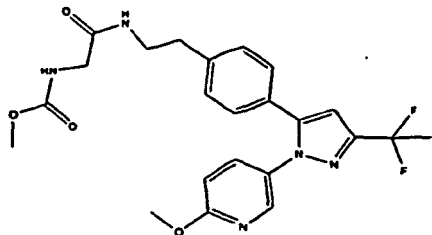
pf. 79-80 °C

- 5 IR (KBr): 3307, 3221, 3093, 2969, 1689, 1639, 1554, 1514  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 404 (M+H)<sup>+</sup>  
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,76 (3H, s), 2,65-2,73 (2H, m), 3,18-3,31 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (1H, s), 7,20 (4H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,92 (1H, t, J = 5,4 Hz)

### Ejemplo 185

10

#### [0351]



(E0185)

- 15 **[0352]** E0185 (143,4 mg) se preparó a partir de E0232 (155,3 mg), 35,8 mg de cloroformiato de metilo y 105 mg de trietilamina de una manera similar a la de E0184.

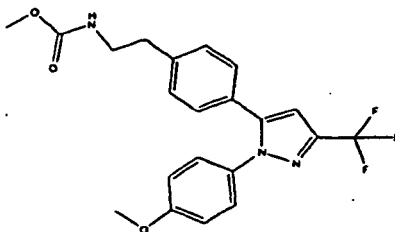
polvo amorfo

IR (puro): 3319, 2954, 1718, 1711, 1668, 1660, 1612, 1545, 1533, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+) 178 (M+H)<sup>+</sup>

- 20 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,67-2,75 (2H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,50-3,60 (2H, solapamiento), 3,53 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,24 (4H, s), 7,28 (1H, t, J = 6 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 7,94 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H d, J = 2,7 Hz)

### Ejemplo 186

#### [0353]



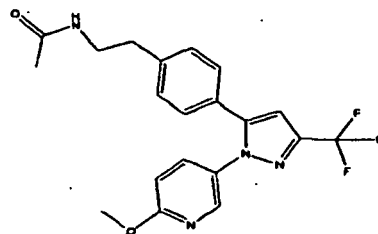
(E0186)

25

- 30 **[0354]** E0186 (59,3 mg) se preparó a partir de E0158 (96,2 mg), 25,1 mg de cloroformiato de metilo y 61,2 mg de trietilamina de una manera similar a la de E0184.

pf. 78-80 °C

- IR (KBr): 3352, 1739, 1695, 1658, 1647, 1549, 1514  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 420 (M+H)<sup>+</sup>  
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,66-2,74 (2H, m), 3,14-3,25 (2H, m), 3,49 (3H, s), 3,79 (3H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (1H, s), 7,12-7,32 (1H, m), 7,20 (4H, s), 7,28 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Ejemplo 187**[0355]****(E0187)**

5

**[0356]** E0187 (63,4 mg) se preparó a partir de E0165 (113,6 mg), 29,5 mg de cloruro de acetilo y 41,2 mg de trietilamina de una manera similar a la de E0184.

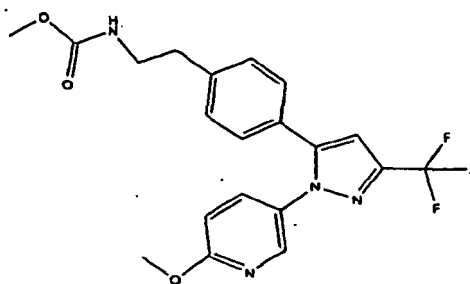
polvo de color blanco

pf. 97-98 °C

- 10 IR (KBr): 3311, 2956, 1674, 1641, 1543, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 405 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,76 (3H, s), 2,66-2,74 (2H, m), 3,19-3,30 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, s), 7,24 (4H, s), 7,75 (1H, dd, J = 8,8,2,6 Hz), 7,92 (1H, t, J = 5,3 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,6 Hz)

Ejemplo 188

15

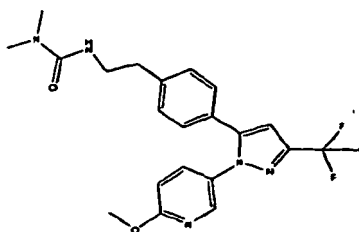
**[0357]****(E0188)**

**[0358]** E0188 se preparó a partir de E0165 de una manera similar a la de E0184.

- 20 IR (puro): 3338, 3020, 2951, 1716, 1610, 1527, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 421 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,67-2,75 (2H, m), 3,14-3,25 (2H, m), 3,49 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,35 (5H, m), 7,18 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 2,7,8,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 189

25

**[0359]****(E0189)**

**[0360]** E0189 se preparó a partir de E0294 de una manera similar a la de E0184.

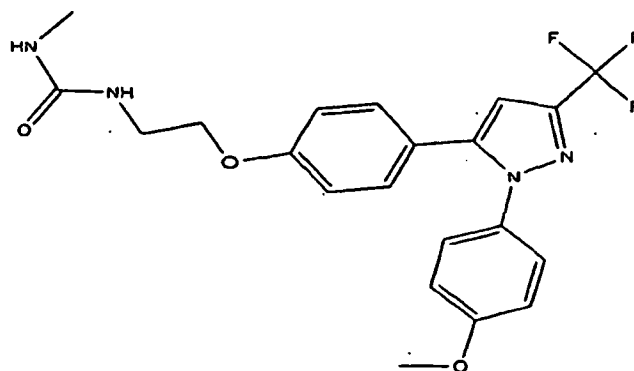
- 30 IR (puro): 3352, 2939, 1691, 1639, 1533, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 434 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,67-2,74 (2H, m), 2,74 (6H, s), 3,15-3,26 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,34 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,23 (4H, s), 7,75 (1H, dd, J = 8,9,2,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 190

5

[0361]



(E0190)

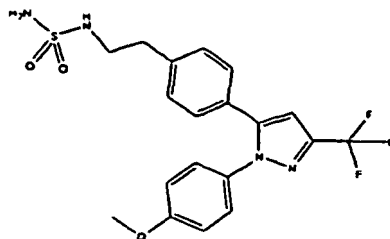
[0362] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0189.

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>); 2,78 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,56-3,64 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,2-4,4 (1H, m, NH), 4,6-4,9 (1H, m, NH), 6,67 (1H s), 6,80-6,91 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz). EM (IEN+).457,1 (M+Na). IR (NBr), 1627,6 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 192

15

[0363]



(E0192)

[0364] E0158 (250 mg) se suspendió en 5 ml de AcOEt y se repartió entre AcOEt y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de dimetoxietano, se añadieron 181 mg de sulfamida y se sometió a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MEON/CHCl<sub>3</sub> = 1%, 2%, después 3%. El polvo amorfo obtenido se cristalizó en EtOH-éter diisopropílico para dar 153 mg de E0192 en forma de un polvo de color

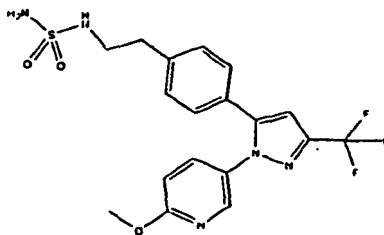
25 blanco

pf. 127-128 °C

IR (KBr): 3357, 1707, 1693, 1647, 1564, 1549, 1529, 1514 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 441 (M+H) +

RMN 1H a 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,76-2,80 (2H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,53 (2H, s), 6,53-6,61 (1H, ancho), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,9

30 Hz)

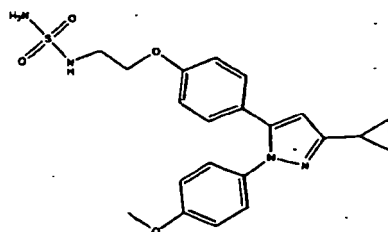
Ejemplo 193**[0365]****(E0193)**

5

**[0366]** E0193 se preparó a partir de E0294 de una manera similar a la de E0192.

polvo de color blanco

pf. 114-115 °C

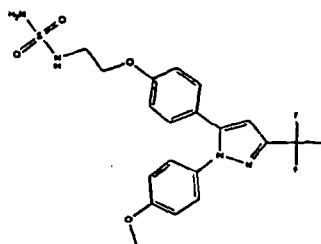
IR (KBr): 3489, 3469, 3458, 3435, 3425, 3398, 3363, 3280, 1697, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 442 (M+H)<sup>+</sup>10 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,75-2,83 (2H, m), 3,00-3,20 (2R, m), 3,88 (3H, s), 6,45-6,67 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, s), 7,21-7,31 (4H, m), 7,76 (1H, dd, J = 2,6, 8,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,6 Hz)Ejemplo 19415 **[0367]****(E0194)****[0368]** E0194 se preparó a partir de E0322 de una manera similar a la de E0192.

polvo de color blanco

20 pf. 142-143 °C

IR (KBr): 3415, 3323, 3111, 3093, 3010, 2962, 1614, 1516  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 429 (M+H)<sup>+</sup>RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 0,68-0,76 (2H, m), 0,85-0,95 (2H, m), 1,92 (1H, m), 3,15-3,31 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,00-4,07 (2H, m), 6,25 (1H, s), 6,60 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,86-6,96 (4H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz)

25

Ejemplo 195**[0369]****(E0195)**

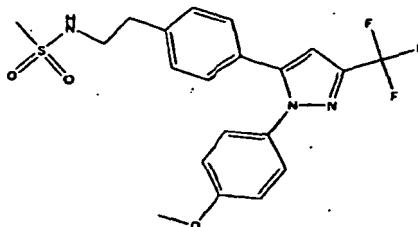
30

**[0370]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0192.RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,50-3,59 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,68 (1H, s), 6,80-6,90 (4H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz).

IR (KBr): 1612, 1552  $\text{cm}^{-1}$ . EM (IEN+), 479,1 (M+Na).

Ejemplo 196

5 [0371]

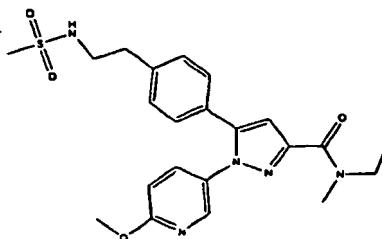


(E0196)

[0372] A una solución de E0158 (100 mg) y Et3N (53  $\mu\text{l}$ ) en  $\text{CHCl}_3$  (10 ml) se le añadió MsCl (29  $\mu\text{l}$ ) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en agua y  $\text{CHCl}_3$ . La fase acuosa se separó y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 ml) y se cristalizó para dar 75 mg (68%) de E0196 en forma de un polvo.  
IR (película): 3289,2, 1513,9, 1319,1, 1240,0, 1151,3, 973,9  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Ejemplo 197

[0373]



(E0197)

20 [0374] E0197 se preparó a partir de E0166 de una manera similar a la de E0196.

pf. 137-138  $^{\circ}\text{C}$

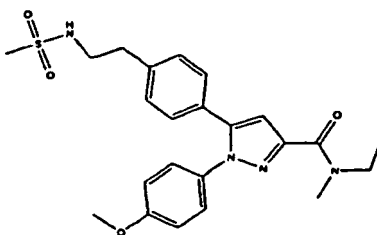
IR (KBr): 3222, 1691, 1684, 1658, 1645, 1610, 1566, 1547, 1531  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 458 (M+H)<sup>+</sup> RMN 1H a 200 MHz (DMSO- $d_6$ , d) 1,09-1,22 (3H, m), 2,73-2,81 (2H, m), 2,80 (3H, s), 2,98,3,28 (3H, s), 3,09-3,30 (2H, m), 3,48,3,71 (2H, c, J = 7,0,6,8 Hz), 3,87 (3H, s), 6,88-6,93 (2H, m), 7,10 (1H, s a), 7,22 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,5

25 Hz), 7,64-7,73 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,5 Hz)



## Ejemplo 198

[0375]



(E0198)

5

[0376] E0198 se preparó a partir de E0167 de una manera similar a la de E0196.

pf. 162-163 °C

IR (KBr): 3229, 1610, 1597, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .

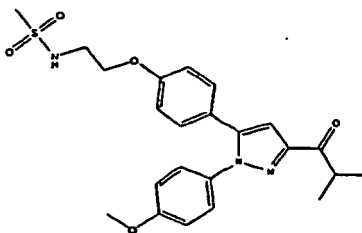
Masa (IEN+): 457 (M+H)+

10 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d):

1,08-1,22 (3H, m), 2,76 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,80 (3H, s), 2,98,3,29 3H, s), 3,12-3,23 (2H, m), 3,48,3,73 (2H, c, J = 7,2,6,9 Hz), 3,78 (3H, s), 6,84,6,87 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,16-7,26 (6H, m)

15 Ejemplo 199

[0377]



(E0199)

20 [0378] E0199 se preparó a partir de E0234 de una manera similar a la de E0196.

polvo de color blanco, pf. 155 °C.

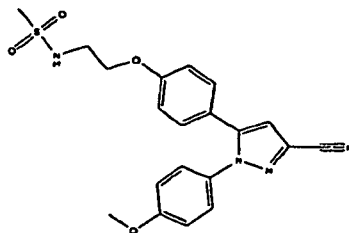
IR (KBr): 3265, 2974, 2937, 1682, 1612, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .

Masa (IEN+): 458 (M+H) +

25 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,94 (3H, s), 3,27-3,36 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5, 5 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17-7,30 (1H, solapamiento)

Ejemplo 200

30 [0379]



(E0200)

**[0380]** E0200 se preparó a partir de E0235 de una manera similar a la de E0196.

polvo de color blanco

pf. 199-153 °C

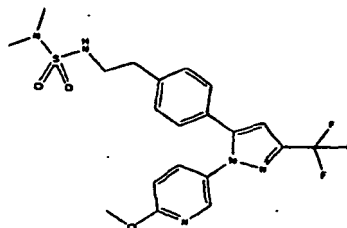
IR (KBr): 3321, 1693, 1658, 1647, 1610, 1547, 1510  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 413 (M+H)+

5 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,93 (3H, s), 3,27-3,35 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, s), 7,15-7,31 (1H, solapamiento)

Ejemplo 201

10

**[0381]**



(E0201)

**[0382]** E0201 se preparó a partir de E0294 de una manera similar a la de E0196.

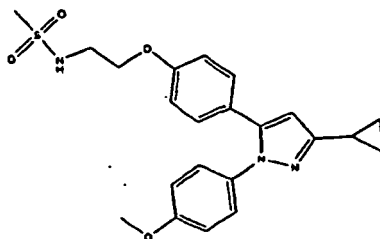
15 IR (puro): 3298, 2952, 2885, 1612, 1566, 1547, 1529  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 470 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,56 (6H, s), 2,71-2,79 (2H, m), 3,07-3,17 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, s), 7,19-7,30 (5H, m), 7,77 (1H, dd, J = 8,7,2,6 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,6 Hz)

Ejemplo 202

20

**[0383]**



(E0202)

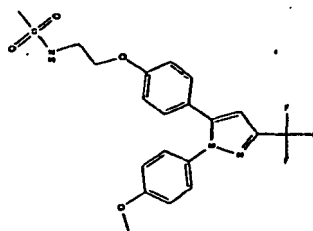
**[0384]** E0202 se preparó a partir de E0322 de una manera similar a la de E0196.

25 polvo de color blanco

pf. 166-168 °C

IR (KBr): 3093, 2964, 2873, 2854, 1614, 1516  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 428 (M+H)+

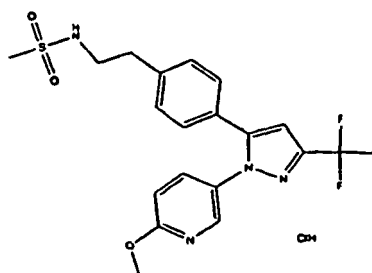
30 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 0,68-0,76 (2H, m), 0,85-0,95 (2H, m), 1,92 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,27-3,36 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,98-4,04 (2H, m), 6,25 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J = 5,8 Hz)

Ejemplo 203**[0385]****(E0203)**

5

**[0386]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E00196.

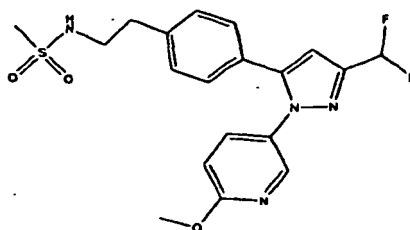
EM (IEN+); 454,1(MH+).

IR (KBr); 1612,2, 1515,8  $\text{cm}^{-1}$ .RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,03 (3H, s), 3,51-3,59 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,10 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,68 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,9 Hz).Ejemplo 204**[0387]****(E0204)**

15

**[0388]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0196.RMN (DMSO-d<sub>6</sub>); 2,80 (3H, s), 2,73-2,84 (2H, m), 3,13-3,22 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08-7,13 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,22-7,33 (4H, m), 7,76 (1H, dd, J = 9,0, 2,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,6 Hz).

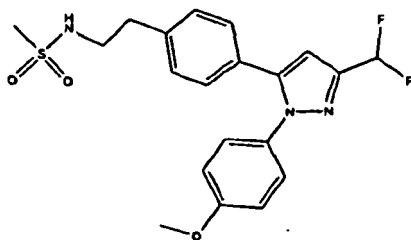
20 EM (IEN+), 463,1 (M+Na).

IR (KBr), 3136, 1614, 1554, 1144  $\text{cm}^{-1}$ .Ejemplo 20525 **[0389]****(E0205)****[0390]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0196.

30

Ejemplo 206

[0391]



(E0206)

5

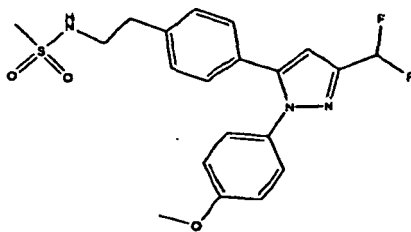
[0392] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0196.

pf: 134,2 - 134,5 °C

IR (película): 3284,2, 1610,3, 1513,9, 1457,9, 1321,0, 1251,6, 1151,3, 1083,8, 1031,7, 838,9, 802,2, 757,9 cm<sup>-1</sup>.

10 Ejemplo 207

[0393]



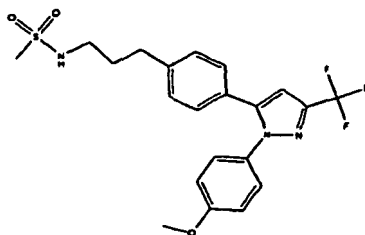
(E0207)

15 [0394] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E00196.

IR (película): 3286,11, 1606,41, 1513,85, 1457,92, 1319,07, 1251,58, 1153,22, 1081,87, 1029,80, 836,955 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 208

20 [0395]



(E0208)

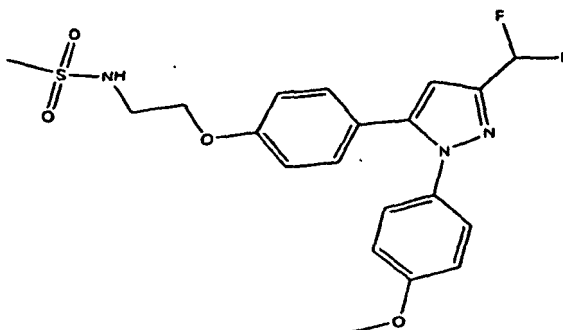
[0396] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0196.

IR(película): 3284,2, 1513,9, 1317,1, 1240,0, 1153,2 cm<sup>-1</sup>.

25

## Ejemplo 211

[0397]



(E0211)

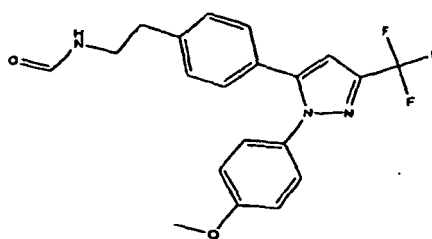
5

[0398] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0196.  
IR (película): 3289,9, 1612,2, 1513,9, 1322,9, 1251,6, 1155,1, 1085,7, 1029,8, 975,8, 836,9, 796,4  $\text{cm}^{-1}$ .

## Ejemplo 214

10

[0399]



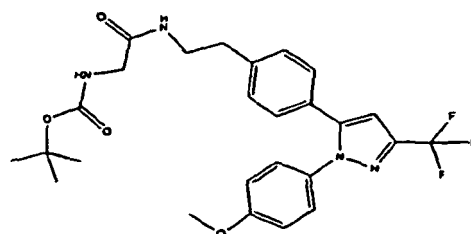
(E0214)

[0400] Una mezcla de E0158 (180 mg), ácido fórmico (38  $\mu\text{l}$ ) y WSCD (155 mg) en Et3N (0,3 ml) y THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de agua y EtOAc, la fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N,  $\text{NaHCO}_3$  sat., agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc = 2: 1) para dar 136 mg (70%) de E0214 en forma de un polvo.  
IR (película): 1670,1, 1513,9, 1238,1, 1160,9, 1130,1  $\text{cm}^{-1}$ .

20

## Ejemplo 215

[0401]



(E0215)

25

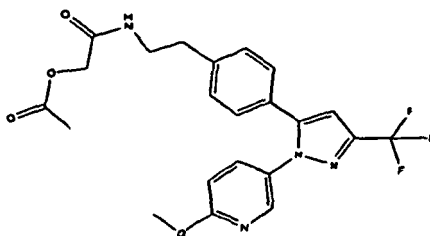
[0402] Una mezcla de E0158 (250 mg), BocGly (132 mg), WSCD (127 mg) y HOBt (110 mg) en Et3N (114  $\mu\text{l}$ ) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 horas, la mezcla de reacción se vertió en agua y  $\text{CHCl}_3$ . La fase acuosa se separó y se extrajo con  $\text{CHCl}_3$ . La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 ml) y se cristalizó para dar 325 mg (99%) de E0215 en forma de

30

un aceite.

Ejemplo 217

5 [0403]



(E0217)

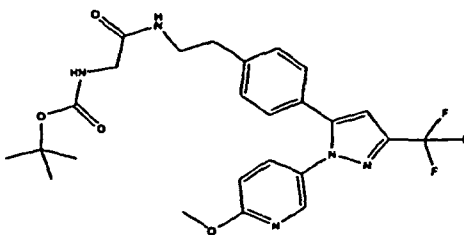
[0404] E0217 se preparó a partir de E0294 y ácido acetoxiacético de una manera similar a la de E0215. aceite

10 Masa (IEN+): 463(M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,07 (3H, s), 2,69-2,77 (2H, m), 3,24-3,33 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4, 40 (2H, s), 6, 92 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (1H, s), 7,24 (4H, s), 7,75 (1H, dd, J = 2,7,8,7 Hz), 8,10 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz)

15 Ejemplo 218

[0405]



(E0218)

20 [0406] E0218 se preparó a partir de E0294 y N-*terc*-butoxicarbonil glicina de una manera similar a la de E0215 usando 55,8 mg de N-metilmorfolina en lugar de trietilamina.

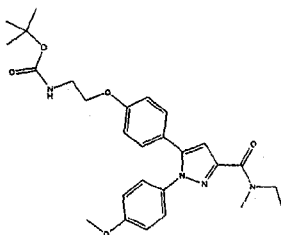
polvo amorfo

IR (puro): 3315, 1707, 1693, 1684, 1676, 1658, 1649, 1624, 1614, 1564, 1547, 1533, 1510, 1500 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 520 (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,37 (9H, s), 2,67-2,75 (2H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,47 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,88 (3H, s), 6,80-7,00 (1H, solapamiento), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,24 (9H, s), 7,75 (1H, dd, J = 8,8,2,7 Hz), 7,86 (1H, t, J = 5,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 225

30



(E0225)

**[0407]** E0225 se preparó de una manera similar a la de E0215.

polvo de color blanco

Masa (IEN+): 995(M+H)<sup>+</sup>

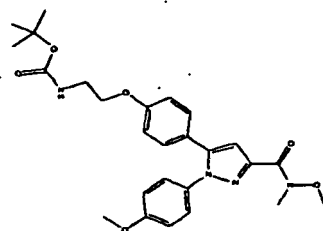
5 RMN 1H a 400 MHz (DMSO-d6, d):

1, 12, 1,18 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37 (9H, s), 2,97, 3,29 (3H, s), 3,29-3,28 (2H, m), 3,48,3,45 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,78 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,78, 6,81 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6, 98 (2H, d, J = 8, 8 Hz), 7,00 (1H, solapamiento), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8, 9 Hz)

10

Ejemplo 226

**[0408]**



(E0226)

15

**[0409]** E0226 se preparó de una manera similar a la de E0215.

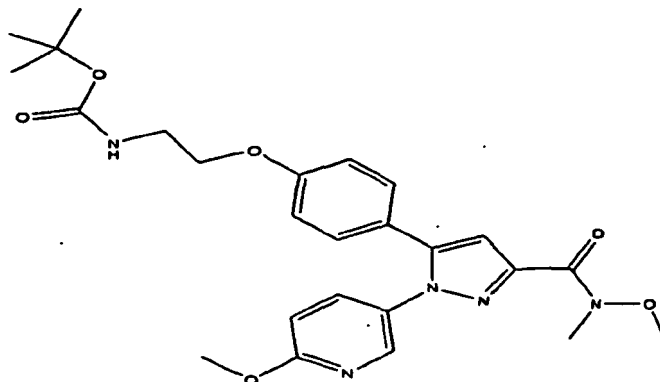
polvo de color blanco

Masa (IEN+): 497 (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN 1H a 400 MHz (DMSO-d6, d): 1,37 (9H, s), 3,25-3,29 (2H, m), 3,37 (3H, s a), 3,76 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,88 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,97-7,00 (1H, a), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Ejemplo 227

25 **[0410]**



(E0227)

**[0411]** E0227 se preparó de una manera similar a la de E0215.

polvo de color blanco

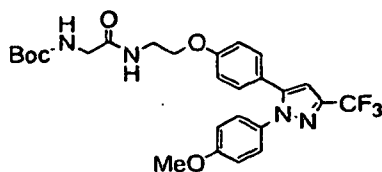
30 Masa (IEN+): 498 (M+H)<sup>+</sup> RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d):

1,37 (9H, s), 3,22-3,33 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,93-3,99 (2H, m), 6,88-7,05 (5H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,7 Hz)

35

## Ejemplo 228

[0412]



(E0228)

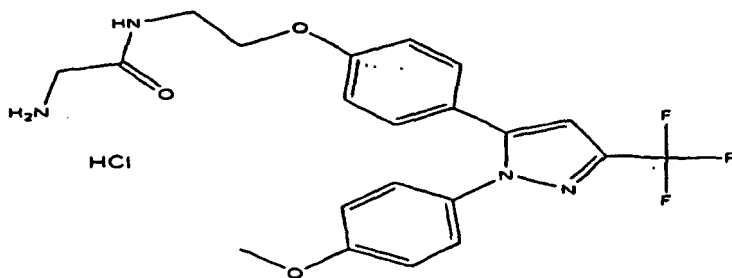
5

[0413] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0215 en forma de un aceite (371,9 mg, 96%). RMN (CDCl<sub>3</sub>); 1,43 (9H, s), 3,65-3,73 (2H, m), 3,79-3,82 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,67 (1H, s), 6,79-6,89 (4H, m), 7, 14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz). EM (IEN+); 557,2 (M+Na).

10

## Ejemplo 229

[0414]



(E0229)

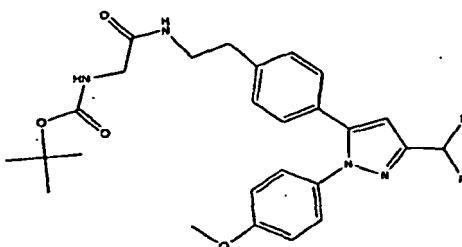
15

[0415] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0289 en forma de un polvo de color blanco. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>), 3,49-3,63 (4H, m), 3,79 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 4,8 Hz), 6,92-7,08 (5H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,9 Hz). EM (IEN-), 433,2(M-H).

20 IR (KBr); 1683 cm<sup>-1</sup>.

## Ejemplo 230

[0416]



(E0230)

25

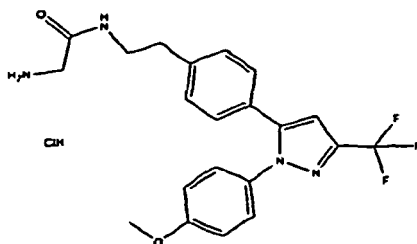
[0417] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0215. IR (película): 3320,82, 1706,69, 1668,12, 1515,77, 1299,65, 1168,65, 1031,73 cm<sup>-1</sup>.

30



## Ejemplo 231

[0418]



(E0231)

5

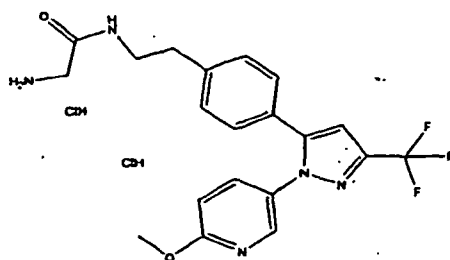
[0419] Una mezcla de E0215 (300 mg) y HCl 4 N en dioxano (5,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1,0 hora. Después de ese momento, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar 260 mg (99%) de E0231 como un amorfo.

IR (película): 3226,3, 1679,7, 1513,9, 1251, 6, 1083,8, 1029,8, 837,0  $\text{cm}^{-1}$ .

10

## Ejemplo 232

[0420]



(E0232)

15

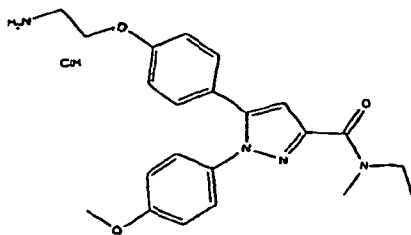
[0421] E0232 se preparó de una manera similar a la de E0231.  
polvo de color blanco

IR (KBr): 3458, 3435, 3404, 3244, 3078, 3026, 1671, 1614, 1579, 1566, 1554, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 420 (M+H)<sup>+</sup>  
20 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,71-2,79 (2H, m), 3,30-3,41 (2H, m), 3,44-3,54 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,22-7,33 (4H, m), 7,77 (1H, dd, J = 2,7,8,7 Hz), 8,10 (2H, a), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,55 (1H, t, J = 5,9 Hz)

## Ejemplo 233 (no incluido)

25

[0422]



(E0233)

[0423] E0233 se preparó de una manera similar a la de E0231.

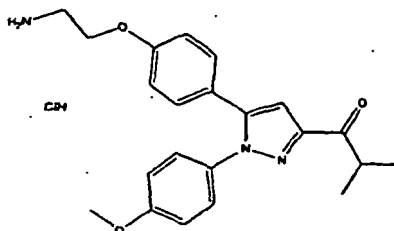
30 polvo de color blanco  
pf. 207-209 °C

## ES 2 379 076 T3

IR (KBr): 2966, 2933, 2871, 2750, 1606, 1566, 1549, 1512  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 395 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,08-1,22 (3H, m), 2,97, 3,29 (3H, s), 3,17-3,22 (2H, m), 3,90-3,80 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,14-4,20 (2H, m), 6,80, 6,83 (1H, s), 6,94-7,01 (4H, m), 7,18-7,26 (4H, m), 8,13 (2H, s a)

5 Ejemplo 234 (no incluido)

**[0424]**

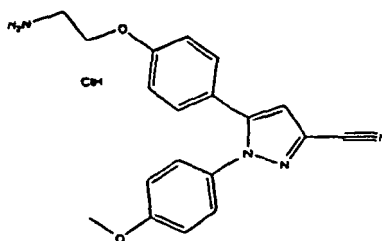


(E0234)

- 10 **[0425]** E0234 se preparó de una manera similar a la de E0231. Polvo de color blanco  
 pf. 129-142 °C  
 IR (KBr): 3471, 3437, 2968, 2933, 1679, 1639, 1631, 1612, 1545, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .  
 Masa (IEN+): 380 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,15 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,16-3,22 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,15-4,20 (2H, m), 6,94-7,05 (5H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,15 (1H, s a)

Ejemplo 235 (no incluido)

**[0426]**

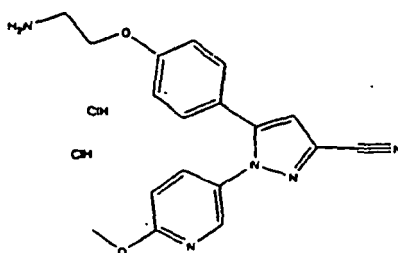


(E0235)

20

- [0427]** E0235 se preparó y de una manera similar a la de E0231. polvo de color blanco  
 pf. 186-189 °C  
 IR (KBr): 3209, 3136, 2968; 2873, 1697, 1610, 1597, 1512  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 335 (M+H)<sup>+</sup>  
 25 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,19 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,79 (3H, s), 4,18 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,96-7,05 (4H, m), 7, 21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, s), 8,16 (2H, s a)

Ejemplo 237



(E0237)

30

- [0428]** E0237 se preparó de una manera similar a la de E0231.

## ES 2 379 076 T3

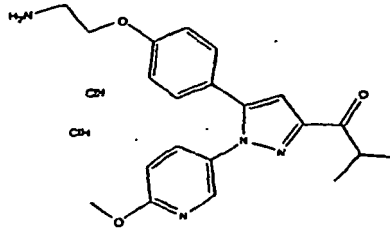
polvo amorfo

IR (KBr): 3433, 3425, 3404, 3043, 3028, 3022, 2962, 1658, 1612  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 336 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,15-3,24 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,16-4,22 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (1H, s), 7,75(1H; dd, J = 2,6,8,8 Hz), 8,10-8,30 (2H, a), 8,20 (1H, d, J = 2,6 Hz)

Ejemplo 238 (no incluido)

**[0429]**



(E0238)

10

**[0430]** E0238 se preparó de una manera similar a la de E0231. polvo de color blanco  
pf. 156-161 °C

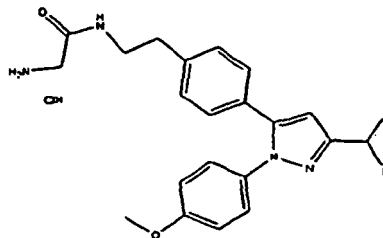
IR (KBr): 2970, 1676, 1647, 1612, 1550, 1500  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 381 (M+H)<sup>+</sup>

15 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,15-3,24 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,16-4,22 (2H, m), 6,91-7,06 (4H, m), 7,26 (2H, d, J = 8, Hz), 7,75 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,22 (2H, s a)

Ejemplo 239

20

**[0431]**



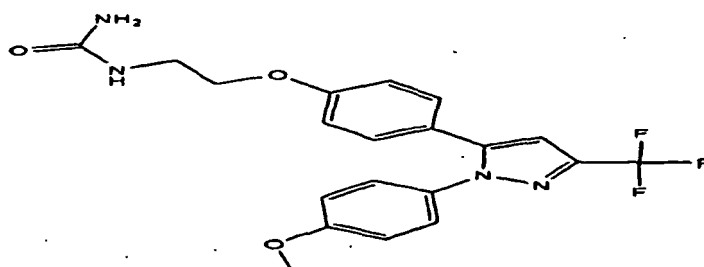
(E0239)

**[0432]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0231.

25 IR (película): 3220,5, 1679,7, 1513,9, 1461,8, 1251,6, 1081,9, 1029,8, 837,0, 800,3  $\text{cm}^{-1}$ .

## Ejemplo 240

[0433]



(E0240)

5

[0434] A una solución de E0267 (75,2 mg) en diclorometano (1 ml) se le añadieron trietilamina (30,4 ml) e isocianato de trimetilsililo (36,9 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 5 horas, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite, que se purificó por TLC preparativa (1 mm, acetato de etilo) para dar un aceite. El aceite se cristalizó en una mezcla de éter isopropílico, acetato de etilo y hexano para dar E0240 en forma de un sólido de color blanco (39,1 mg, 51,2%).

[0435] RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,27-3,32 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,9 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,52 (2H, s a, NH<sub>2</sub>), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz, NH), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,07 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,9 Hz).

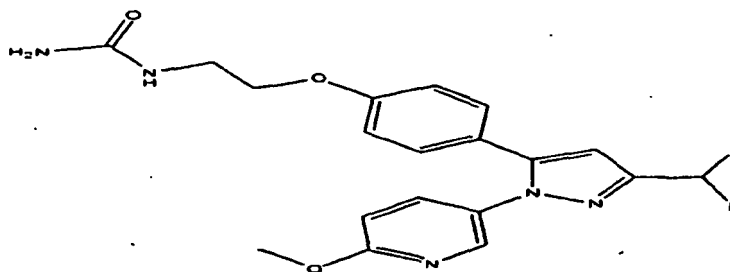
EM (IEN+); 443,2 (M+Na).

IR (KBr), 1685,5, 1656,6 cm<sup>-1</sup>.

## Ejemplo 241

20

[0436]



(E0241)

[0437] E0241 se preparó a partir de E0194 de una manera similar a la de E0240.

25 polvo de color blanco

pf. 139-140 °C

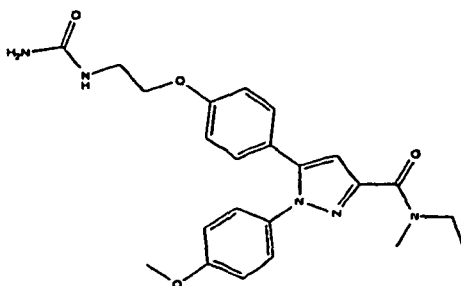
IR (KBr): 3458, 3342, 1691, 1647, 1604, 1572, 1529 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 404 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,28-3,36 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 5,52 (2H, s a), 6,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,88-6,98 (4H, m), 7,10 (1H, t, J = 54,4 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz)

30

## Ejemplo 242

[0438]



(E0242)

5

[0439] E0242 se preparó de una manera similar a la de E0240.

polvo de color blanco

pf. 108-113 °C

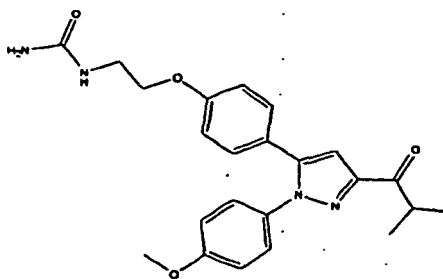
IR (KBr): 3492, 3435, 3425, 3359, 3298, 1647, 1614, 1564, 1549, 1512  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 438 (M+H)<sup>+</sup>

10 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,08-1,22 (3H, m), 2, 97, 3,29 (3H, s), 3,20-3,85 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,53 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,79, 6,81 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,9 Hz)

## Ejemplo 243

15

[0440]



(E0243)

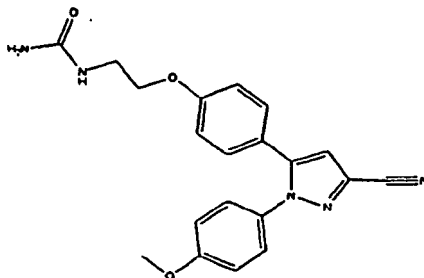
20 [0441] E0243 se preparó a partir de E0234 de una manera similar a la de E0240.

polvo de color blanco

pf. 144-145 °C

IR (KBr): 3435, 3369, 3176, 2970, 1674, 1612, 1547, 1514  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 423 (M+H)<sup>+</sup>

25 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,15 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,27-3,36 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,90-3,97 (2H, m), 5,53 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,98 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,9 Hz)

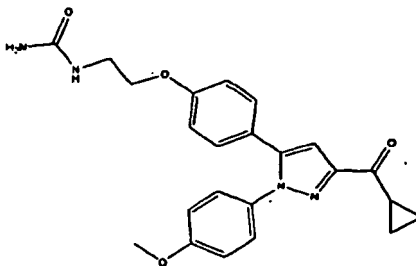
Ejemplo 244**[0442]****(E0244)**

5

**[0443]** E0244 se preparó a partir de E0235 de una manera similar a la de E0240.  
polvo de color blanco  
pf. 187-190 °C.

IR (KBr): 3379, 3201, 1649, 1614, 1579, 1527, 1506  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 378 (M+H)+

10 RMN 1H a 200 MHz (DMSO- $d_6$ , d): 3,27-3,34 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,52 (2H, s a), 6,14 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24-7,31 (3H, m)

Ejemplo 24515 **[0444]****(E0245)**

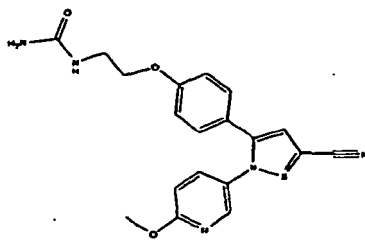
**[0445]** E0245 se preparó de una manera similar a la de E0240.  
polvo de color blanco

20 pf. 136-137 °C

IR (KBr): 3933, 3342, 3221, 1658, 1612, 1581, 1549, 1512  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 421 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO- $d_6$ , d): 1,04 (4H, d, J = 6,2 Hz), 3,03 (1H, m), 3,27-3,36 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,90-3,97 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,9 Hz)

25

Ejemplo 246**[0446]****(E0246)**

30 **[0447]** E0246 se preparó de una manera similar a la de E0240.

## ES 2 379 076 T3

polvo de color blanco

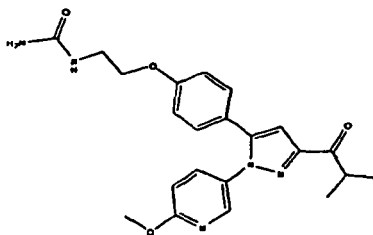
pf. 173-176 °C

IR (KBr): 3473, 3334, 1630, 1624, 1601, 1583  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 379 (M+H)<sup>+</sup>

5 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,27-3,36 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, s), 7,73 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,7 Hz)

### Ejemplo 247

10 [0448]



(E0247)

[0449] E0247 se preparó de una manera similar a la de E0240.

polvo de color blanco

15 pf. 145-147 °C

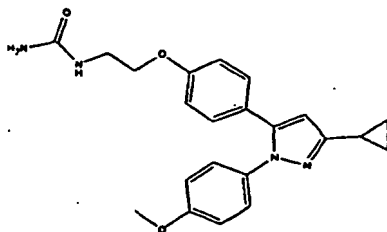
IR (KBr): 3367, 3174, 2972, 1689, 1674, 1610, 1566, 1502  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 424 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,28-3,37 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz)]

20

### Ejemplo 248

[0450]



(E0248)

25

[0451] E0248 se preparó de una manera similar a la de E0240.

polvo de color blanco

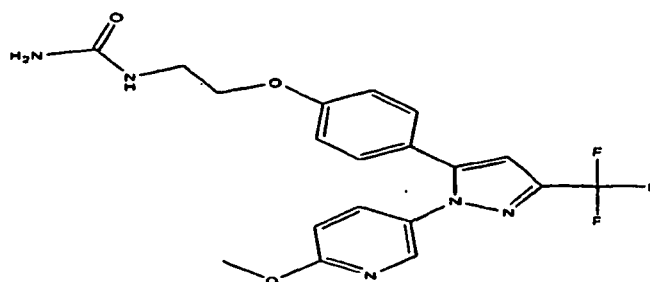
pf. 150,8 - 151,0 °C

IR (KBr): 3496, 3361, 3294, 1705, 1674, 1647, 1603, 1581, 1568, 1554, 1516  $\text{cm}^{-1}$ . Masa (IEN+): 393 (M+H)<sup>+</sup>

30 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 0,71-0,77 (2H, m), 0,85-0,92 (2H, m), 1,92(1H m), 3,27-3,37 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,92 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,51 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,24 (1H, s), 6,86-6,96 (4H, m), 7,07-7,15 (4H, m)

## Ejemplo 249

[0452]



(E0249)

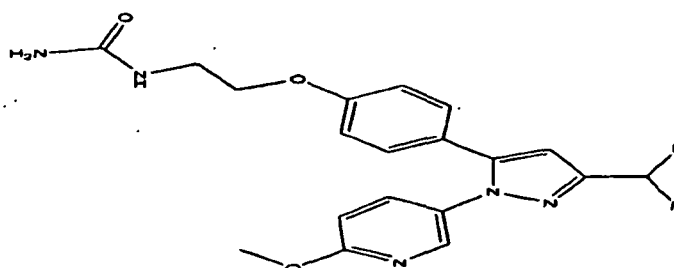
5

[0453] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0240 como un amorfo. RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,56-3,64 (2H, m), 3,94 (3H, s), 9,09 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,50 (2H, s a, NH<sub>2</sub>), 6,69 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,8 Hz). EM (IEN<sup>+</sup>), 444,1 (M+Na)<sup>+</sup>. IR (KBr); 1650,8, 1608,3 cm<sup>-1</sup>. CLEM (IEN<sup>+</sup>), 422,27(MH<sup>+</sup>).

10

## Ejemplo 250

[0454]



(E0250)

15

[0455] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0240 en forma de un polvo de color blanco. RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,55-3,63 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,55 (2H, s a, NH<sub>2</sub>), 5,23 (1H, t a, J = 5,4 Hz, NH), 6,67 (1H, s), 6,75 (1H, t, J = 55 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,4, 2,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,9 Hz).

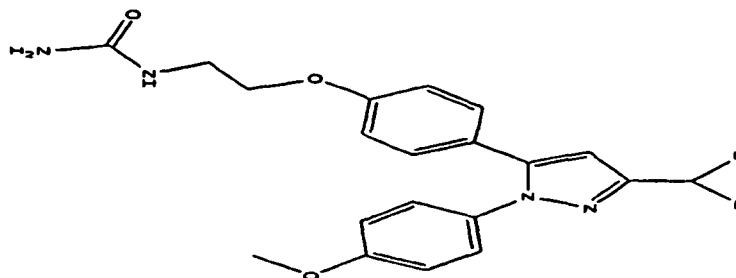
20 CLEM (IEN<sup>+</sup>), 404,39(MH<sup>+</sup>).

IR (KBr) 1649 cm<sup>-1</sup>.  
PF, 141,5 - 142,1 °C.

## Ejemplo 251

25

[0456]



(E0251)

[0457] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0240 en forma de un polvo.

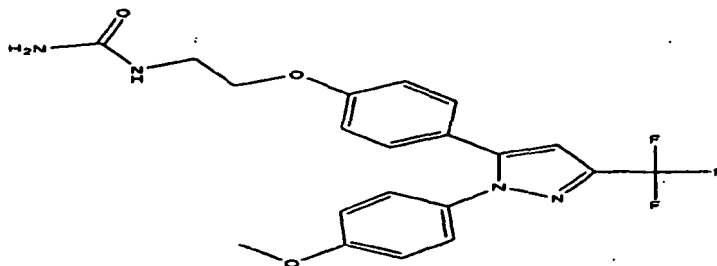
30 RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,56-3,54 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,42 (2H, s a), 6,65 (1H, s), 6,76 (1H, t, J = 55 Hz), 6,79-6,89 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,0 Hz).



EM (IEN+), 425 (M+Na)+.

Ejemplo 252

5 [0458]



(E0252)

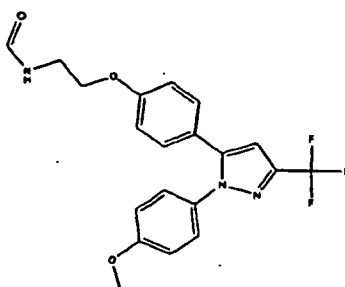
[0459] A una solución de E0267 (15,3 g) en etanol (75 ml) y solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1N, 220 ml) se le añadió gota a gota una solución de cianato sódico (14,4 g) en agua (300 ml) a 45 °C durante 5 minutos.

- 10 Después de agitar a 45 °C durante 4 horas, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un polvo. El polvo se cristalizó en acetato de etilo y hexano a temperatura ambiente, ~70 °C, para dar E0252 en forma de un polvo (12,628 g, 81,2%). Los datos físicos de este compuesto fueron idénticos al ejemplo auténtico obtenido anteriormente.

15

Ejemplo 253

[0460]



(E0253)

20

[0461] A una solución de E0267 (200 mg) en metanol (1 ml) se le añadió una solución de metóxido sódico en metanol (5,2 M, 0,1 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se evaporó para dar un residuo. Al residuo se le añadió tetrahidrofurano, y la mezcla se filtró y se evaporó para dar un aceite. El aceite se disolvió en formiato de etilo (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evaporó y se purificó con TLC preparativa (1 mm, acetato de etilo al 50%/hexano) para dar un aceite, que se cristalizó en éter isopropílico, acetato de etilo y hexano para dar E0253 en forma de un polvo de color blanco (162,8 mg, 83%).

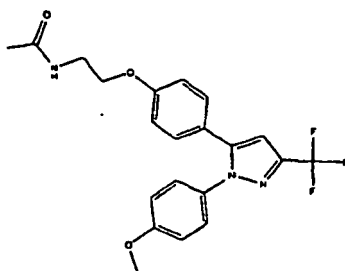
- 25 RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,68-3,76 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,06 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,68 (1H, s), 6,80-6,89 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,22 (1H, s).

30 EM (IEN+), 428,2(M+Na).

IR (KBr), 1660,4, 1614,1 cm<sup>-1</sup>.

## Ejemplo 254

[0462]



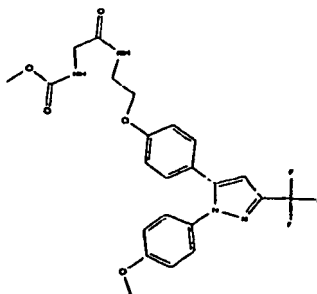
(E0254)

5

- [0463] A una solución de E0267 (800 mg) y trietilamina (0,7 ml) en diclorometano (9 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,18 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 N), agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub> 100 ml, eluyendo con acetato de etilo al 50%/hexano) para dar un aceite. El aceite se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo y hexano a 50 °C para dar E0254 en forma de un sólido (768,6 mg, 94,8%). RMN (CDCl<sub>3</sub>). 2,01 (3H, s), 3,62-3,70 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,671 (1H, s), 6,80-6,91 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz). MP; 109,8 - 110,2 °C
- 15 IR (KBr), 1649 cm<sup>-1</sup>.  
EM (IEN+). 442,1(M+Na).

## Ejemplo 255

20 [0464]

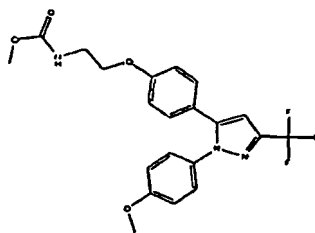


(E0255)

- [0465] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0254 en forma de un aceite.
- 25 RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,69 (3H, s), 3,65-3,73 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,86 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,04 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,67 (1H, s), 6,80-6,89 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,9 Hz).  
EM (IEN+). 515,2 (M+Na).  
IR (KBr, 20727-10), 1722,1, 1710,6, 1673,9 cm<sup>-1</sup>.

## Ejemplo 256

[0466]



(E0256)

5

[0467] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0254 en forma de un aceite (82 mg, 78%).

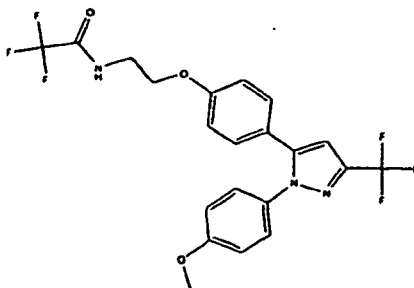
EM (IEN+). 458,2 (M+Na).

IR (Puro), 1699  $\text{cm}^{-1}$ .

10 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ); 3,54-3,62 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,02 (2H, t), 6,67 (1H, s), 6,80-6,89 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz).

## Ejemplo 257

15 [0468]



(E0257)

20 [0469] A una solución de E0275 (97,5 mg) y piridina (0,14 ml) en diclorometano (1 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (60,6 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (0,5 ml), se filtró con Chem-elute1001 (Varian) y se purificó por TLC preparativa (1 mm, acetato de etilo al 50%/hexano) para dar E0257 en forma de un sólido (92,5 mg, 76%).

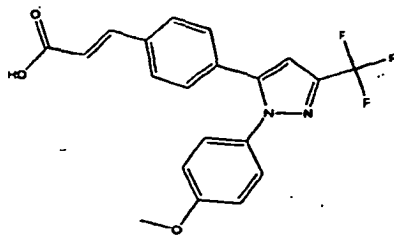
EM (IEN+), 496,1 (M+Na).

25 IR (KBr), 1705  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), 3,75-3,87 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,10(4,8H, t), 6,68 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo 258 (no incluido)

[0470]



(E0258)

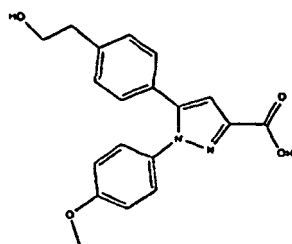
5

[0471] A una solución de E0327 (400 mg) en THF (5 ml) se le añadió gota a gota NaOH 1 N (2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante una noche y después se inactivó con HCl 1 N y CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con IPE para dar 273 mg (70,7%) de E0258.

IR (película): 2971,8, 1683,6, 1629,6, 1515,8, 1315,2, 1230,4, 1159,0, 1132,0, 977,7, 835,0 cm<sup>-1</sup>.

Ejemplo 261 (no incluido)

15 [0472]



(E0261)

[0473] E0261 se preparó a partir de E0109 de una manera similar a la de E0258.  
polvo de color blanco

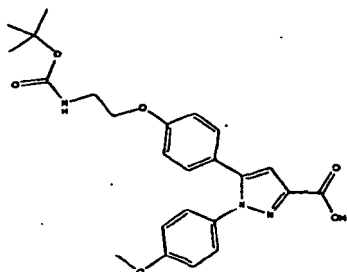
20 Masa (IEN+): 339(M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,70 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,59 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,79 (3H, s), 4,64 (1H, s a), 6,96-7,03 (3H, m), 7,12-7,28 (6H, m), 12,90 (1H, a)

Ejemplo 262

25

[0474]



(E0262)

[0475] E0262 se preparó de una manera similar a la de E0258.

30 polvo de color blanco

Masa (IEN+): 454 (M+H)<sup>+</sup>

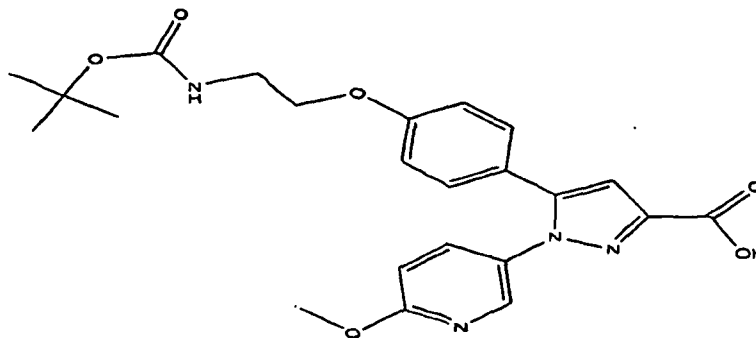
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,37 (9H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91-3,98 (2H, m), 6,90 (2H, d, J =

8,7 Hz), 6,90-7,03 (1H, solapamiento), 6,95 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Ejemplo 263

5

[0476]



(E0263)

[0477] E0263 se preparó de una manera similar a la de E0258.

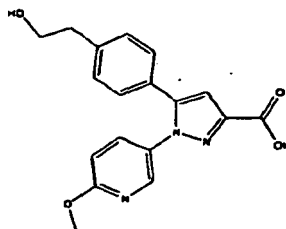
10 polvo amorfo

Masa (IEN+): 455 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,37 (9H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,93-3,98 (2H, m), 6,89-7,05 (5H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 12,98 (1H, a)

15 Ejemplo 264 (no incluido)

[0478]



(E0264)

20 [0479] E0264 se preparó a partir de E0006 de una manera similar a la de E0258.

polvo de color blanco

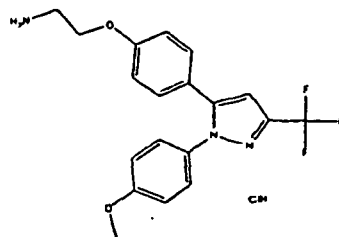
Masa (IEN+): 340 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 2,71 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,56-3,64 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,64 (1H, a), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,03 (1H, s), 7,16-7,28 (4H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 12,94 (1H, a)

25

Ejemplo 267 (no incluido)

[0480]



(E0267)

5

[0481] A una solución de E0275 (765 mg) en acetato de etilo (1,9 ml) se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 N, 0,56 ml). La mezcla se evaporó para dar un aceite, que se cristalizó en éter diisopropílico y acetato de etilo a 65 °C para dar E0267 en forma de un sólido (766,8 mg, 91,4%). RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,30 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,79 (3H, s), 4,18 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,62 (1H, s), 6,83-6,88 (4H, m), 7,10 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz).

10

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>), 3,19 (2H, s a), 3,79 (3H, s), 4,18 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,96-7,01 (4H, m), 7,08 (1H, s), 7,23-7,29 (4H, m).

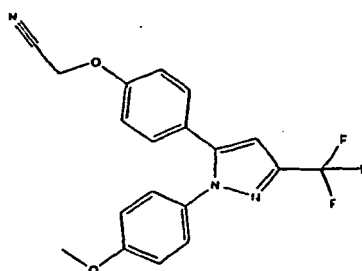
EM (IEN<sup>+</sup>), 378,3 (MH<sup>+</sup>, libre):

IR (KBr, 20727-2), 1612,2, 1513,9 cm<sup>-1</sup>.

15

Ejemplo 268 (no incluido)

[0482]



(E0268)

20

[0483] Una mezcla de P0011 (30 g), cloroacetonitrilo (8,52 ml), yoduro potásico (4,47 g) y carbonato potásico (14,9 g) en acetona (150 ml) se agitó a reflujo a 80 °C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2, 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un sólido (36,34 g). El sólido se cristalizó de nuevo en éter diisopropílico (60 ml) y hexano (200 ml) a temperatura ambiente para dar E0268 en forma de un polvo (31,5 g, 94%).

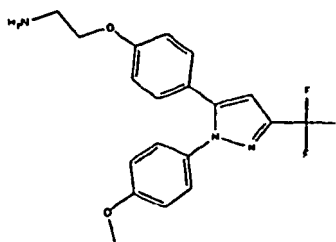
25

RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,83 (3H, s), 4,78 (2H, s), 6,70 (1H, s), 6,86-6,97 (4H, m), 7,18-7,24 (4H, m). IR (KBr), 2051,9 cm<sup>-1</sup>.

30

Ejemplo 275 (no incluido)

[0484]



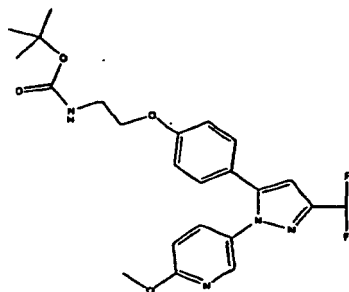
(E0275)

5

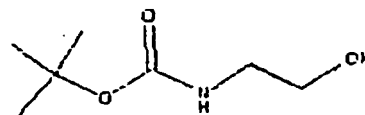
- [0485] A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (250 mg) en éter (14 ml) se le añadió E0268 (1,38 g) en éter (5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió hidruro de litio y aluminio (50 mg) a la mezcla en un baño de hielo. Y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (0,3 ml), solución acuosa de hidróxido sódico (15%, 0,3 ml) y agua (0,9 ml), y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió sulfato de magnesio y se añadió Celite a la mezcla, después la suspensión se filtró y se lavó con éter. El filtrado se evaporó para dar 1,307 g de aceite. El aceite se purificó con cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, 100 ml, eluyendo con metanol al 20%/cloroformo (500 ml)) para dar E0275 en forma de un aceite (1,156 g, 82,9%).
- RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,09 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,82 (3H, s), 3,99 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,67 (1H, s), 6,82-6,89 (4H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz).
- EM (IEN+), 378(MH+).

Ejemplo 282

20 [0486]



(E0282)



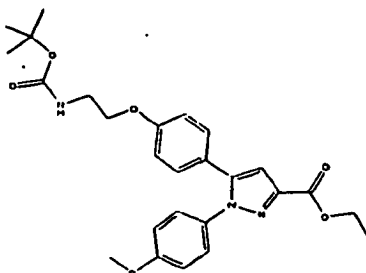
(P0015-1)

- [0487] Se añadieron 82,3 mg de azodicarboxilato de dietilo a una solución de P0015 (100 mg), P0015-1 (152 mg) y 124 mg de trifetilfosfina en THF 2 ml. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un aceite viscoso de AcOEt/CHCl<sub>3</sub> = 5% para dar E0282.

Masa (IEN+): 461 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,37 (9H, s), 3,22-3,33 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,93-3,99 (2H, m), 6,88-7,04 (5H, m), 7,10 (1H, t, J = 54,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz)

30

Ejemplo 283**[0488]****(E0283)**

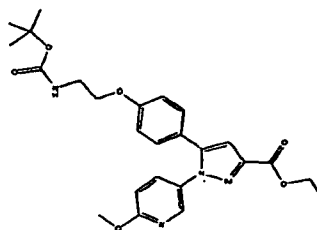
5

**[0489]** E0283 se preparó a partir de P0020 de una manera similar a la de E0282. polvo de color blanco'

Masa (IEN+): 482 (M+H) +

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37 (9H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,91-3,98 (2H, m), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,95-7,06 (1H, solapamiento), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,01 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,9 Hz)

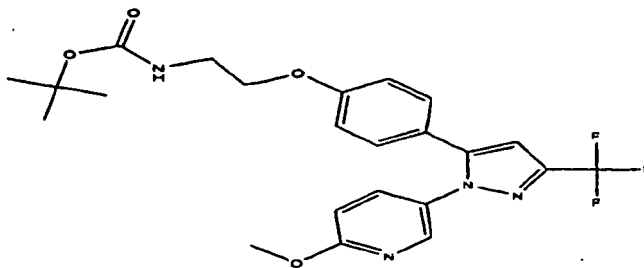
10

Ejemplo 28415 **[0490]****(E0284)**

**[0491]** E0284 se preparó de una manera similar a la de E0282. polvo de color blanco

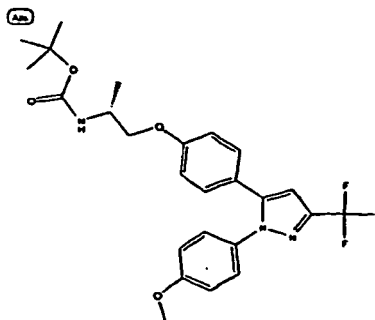
20 Masa (IEN+): 483 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37 (9H, s), 3,22-3,33 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,96 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,89-7,05 (1H, solapamiento), 6,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,05 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 2,7,8,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz)

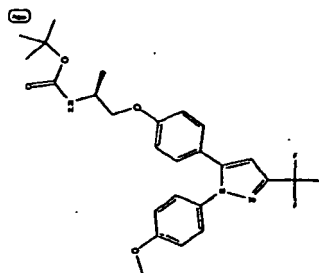
25 Ejemplo 285**[0492]****(E0285)**

30 **[0493]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0282 en forma de un aceite. RMN (CDCl<sub>3</sub>), 1,45 (9H, s), 3,50-3,58 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 5,1 Hz), 6,70 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,9 Hz). EM (IEN+), 501,2 (M+Na).

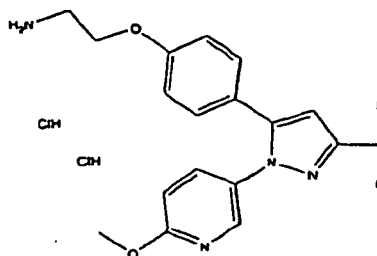


Ejemplo 287**[0494]****(E0287)**

5

**[0495]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0282 en forma de un aceite.RMN (CDCl<sub>3</sub>), 1,28 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 4,1 Hz), 3,90-4,14 (1H, m), 6,67 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz).10 EM (IEN<sup>+</sup>), 514,2 (M+Na).Ejemplo 288**[0496]****(E0288)**

15

**[0497]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0282 en forma de un aceite.RMN (CDCl<sub>3</sub>), 1,28 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,45 (9H, s), 3,82 (3H, s), 3,92 (2H, d, J = 4,1 Hz), 3,90-4,14 (1H, m), 6,67 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz).20 EM (IEN<sup>+</sup>), 514,2(M+Na).Ejemplo 289 (no incluido)**[0498]****(E0289)**

25

**[0499]** Se añadió 1 ml de HCl 4 M/AcOEt a una solución de E0282 (129 mg) en 1 ml de AcOEt, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sobrenadante se eliminó por decantación. El sólido oleoso residual

## ES 2 379 076 T3

se lavó con 1 ml de AcOEt por decantación. Al residuo se le añadieron 2 ml de acetona, y el sólido oleoso residual se volvió un polvo de color blanco según se agitaba. Éste se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Los precipitados se recogieron y se lavaron con acetona para dar E0289 (91,4 mg) en forma de un polvo de color blanco. IR (puro): 2964, 1705, 1668, 1660, 1614, 1581, 1566, 1531, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .

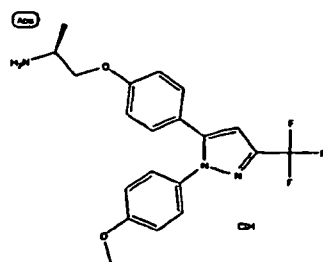
5 Masa (IEN+): 361 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 3,11-3,23 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,12-4,28 (2H, m), 6,90-7,02 (4H, m), 7,11 (1H, t, J = 54,3 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,24 (2H, s a)

Ejemplo 293 (no incluido)

10

[0500]



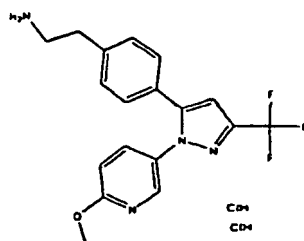
(E0293)

15 **[0501]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0289 como un amorfo de color blanco. RMN (DMSO-d6), 1,04 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,5-3,7 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,98 (1H, dd, J = 10,1, 6,9 Hz), 4,11 (1H, dd, J = 10,1, 6,5 Hz), 6,96-7,04 (4H, m), 7,09 (1H, s), 7,22-7,31 (4H, m). EM (IEN+), 392, 2 (MH)<sup>+</sup>. IR (Puro) 1612, 2  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 294 (no incluido)

20

[0502]

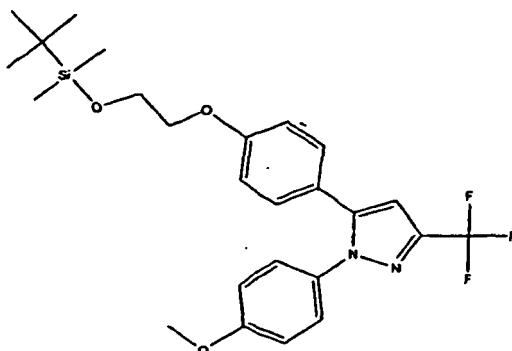


(E0294)

25 **[0503]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0289 en forma de un polvo de color blanco. RMN (DMSO-d6); 2,84-3,20 (4H, m), 3,88 (3H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, s), 7,30-7,36 (4H, m), 7,86 (1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz). EM (IEN+); 363,3(MH)<sup>+</sup>. IR (KBr); 1612,2, 1500,3  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 310 (no incluido)

[0504]



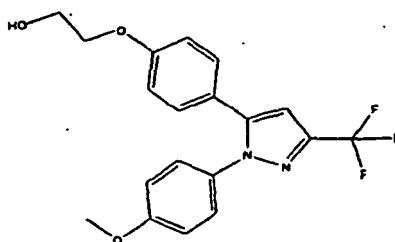
(E0310)

5

[0505] A una solución de P0011 (1,0 g) en DMF (10 ml) en refrigeración con agua se le añadió en porciones NaH (al 60% en aceite, 144 mg) y se agitó durante 1 hora. Después de ese momento, se añadió III (787 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó tres veces con agua y una vez con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 ml) para dar 803 mg (55%) de E0310 en forma de un aceite.

Ejemplo 312 (no incluido)

15 [0506]



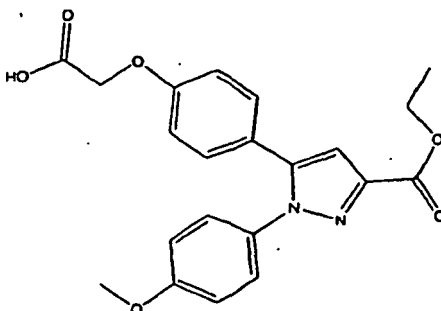
(E0312)

[0507] La mezcla de E0310 (800 mg) y cHCl (100 ul) en EtOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la adición de bicarbonato sódico acuoso, la mezcla se evaporó y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo (710 mg) se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 ml) para dar 570 mg (93%) de E0312.

Ejemplo 316 (no incluido)

25

[0508]



(E0316)

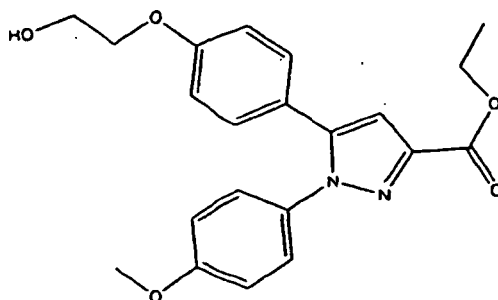
**[0509]** Se añadieron 52 mg de hidruro sódico al 60% a una solución de P0020 (200 mg) en 2 ml de DMF con refrigeración en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A ésta se le añadieron 90,3 mg de ácido bromoacético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y después se inactivó añadiendo 3 ml de HCl s1 M. Se añadieron 3 ml de H<sub>2</sub>O y 2 ml de éter diisopropílico y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Los precipitados se recogieron y se lavaron con H<sub>2</sub>O y éter diisopropílico para dar E0316 (231,2 mg) en forma de un polvo de color blanco

Masa (IEN+): 397 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,79 (3H, s), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,68 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,02 (1H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,9 Hz), 13,05 (1H, s a)

Ejemplo 319 (no incluido)

**[0510]**



(E0319)

15

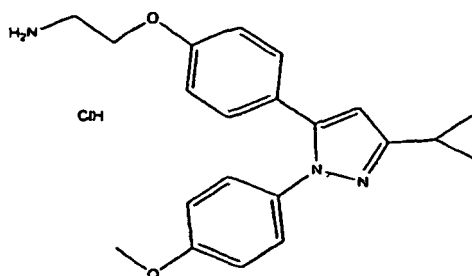
**[0511]** A una suspensión de borohidruro sódico 19,1 mg en THF 2 ml se le añadió gota a gota 89,5 mg de dietileterato trifluoruro de boro en un baño de refrigeración con hielo, 2,5 equiv. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. E0316 (100 mg) se añadió en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadieron 5 ml de HCl 1 M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico; se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico para dar E0319 (68,9 mg) en forma de un polvo de color blanco.

Masa (IEN+): 383 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,65-3,73 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,94-4,00 (2H, m), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,01 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Ejemplo 322 (no incluido)

**[0512]**



(E0322)

**[0513]** E0322 se preparó de una manera similar a la de E0319.

polvo de color blanco

pf. 228-231 °C

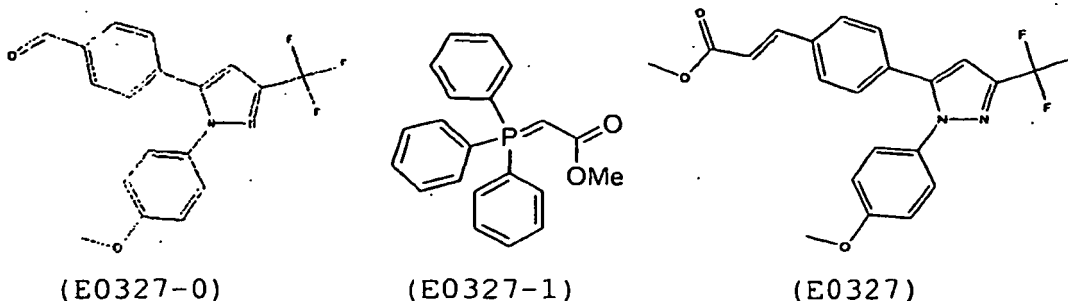
IR (KBr): 3082, 2958, 2885, 2802, 2733, 2480, 1606, 1572, 1512 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 350 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 0,69-0,77 (2H, m), 0,83-0,96 (2H, m), 1,93 (1H, m), 3,14-3,22 (2H, m), 3,76 (3H,

s), 4,14-4,20 (2H, m), 6,27 (1H, s), 6,93 (4H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (4H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (2H, s a)

Ejemplo 327 (no incluido)

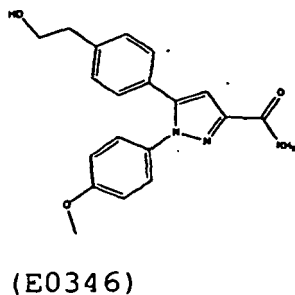
5 [0514]



[0515] Una mezcla de E0327-0 (800 mg) y E0327-1, metil(trifenilfosforanilideno)acetato (850 mg) en tolueno (10 ml) se agitó en condiciones de reflujo durante 5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida y se sometió a  
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 ml, Hex:EtOAc = 5:1) para dar 795 mg (85,5%) de E0327.  
IR (película): 1718,3, 1637,3, 1513,9, 1241,9, 1166,7, 1132,0, 977,7, 837,0  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 346 (no incluido)

15 [0516]



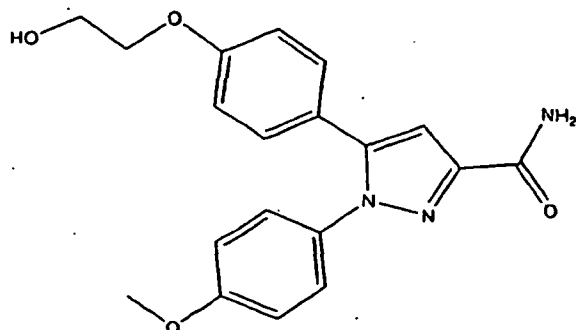
[0517] Una mezcla de E0109 (449,1 mg) y 238 mg de metóxido sódico en 5 ml de formamida se calentó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y H<sub>2</sub>O. La  
20 fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CHCl<sub>3</sub>, después MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 2%, 5% para dar E0346 (235,7 mg) en forma de un polvo de color blanco.

Masa (IEN<sup>+</sup>): 338 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 400 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,70 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,56-3,62 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,1 Hz),  
25 6,92 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,64 (1H, s)

Ejemplo 347 (no incluido)

[0518]



(E0347)

5

[0519] E0347 se preparó de una manera similar a la de E0346.

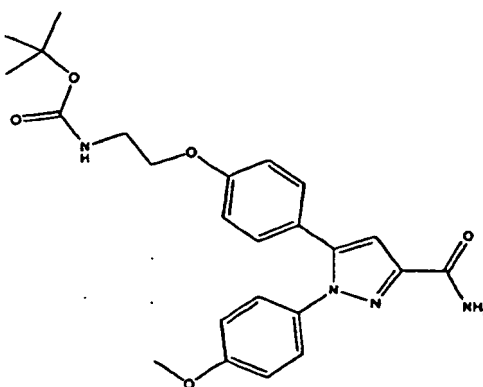
polvo de color blanco

Masa (IEN+): 454 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 3, 65-3,73 (2H, m), 3, 78 (3H, s), 3,94-4,00 (2H, m), 4,86 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,88 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,32 (1H, s), 7,63 (1H, s)

Ejemplo 349

15 [0520]



(E0349)

[0521] E0349 se preparó de una manera similar a la de E0346.

polvo de color blanco

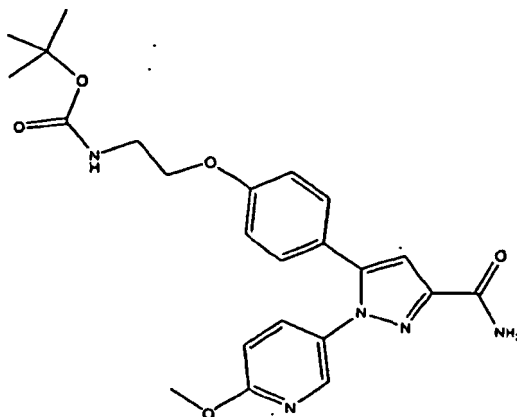
20 Masa (IEN+): 453 (M+H)+

RMN 1H a 400 MHz (DMSO-d6, d): 1,37 (9H, s), 3,24-3,29 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,94 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,88 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97-7,00 (1H, a), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, s a), 7,62 (1H, s a)

25

## Ejemplo 350

[0522]



(E0350)

5

[0523] E0350 se preparó de una manera similar a la de E0346.

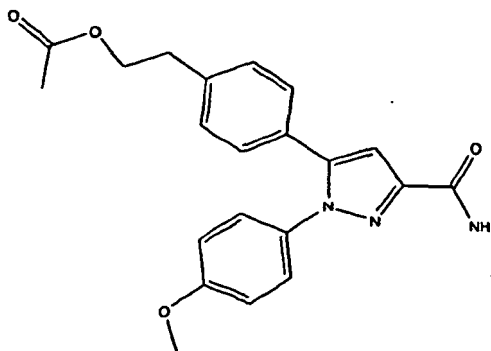
polvo de color blanco

Masa (IEN+): 454 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,37 (9H, s), 3,22-3,33 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,93-3,99 (2H, m), 6,88-7,10 (4H, m), 6,91 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (1H, s a), 7,68 (1H, s a), 7,71 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 354 (no incluido)

15 [0524]



(E0354)

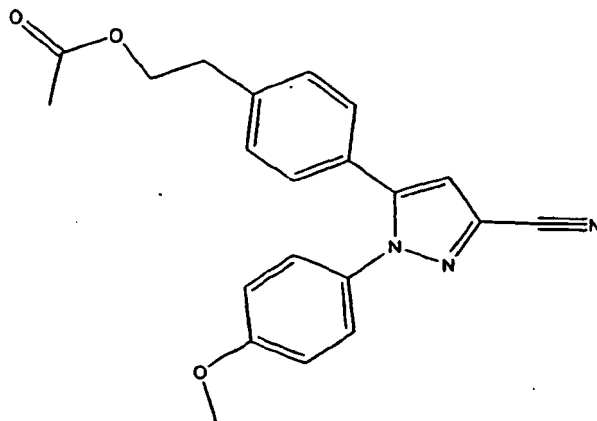
[0525] Se añadieron 124 mg de anhídrido acético a una solución de E0346 (102,6 mg) y 241 mg de piridina en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 62 mg de anhídrido acético y 1 ml de piridina, y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 62 mg de anhídrido acético se añadió y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El sólido residual se recogió y se lavó con éter diisopropílico para dar E0354 (76,3 mg) en forma de un polvo de color blanco.

Masa (IEN+): 380 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,96 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,78 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,94 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,30 (6H, m), 7,33 (1H, s), 7,64 (1H, s)

30

Ejemplo 356 (no incluido)

**[0526]**

(E0356)

5

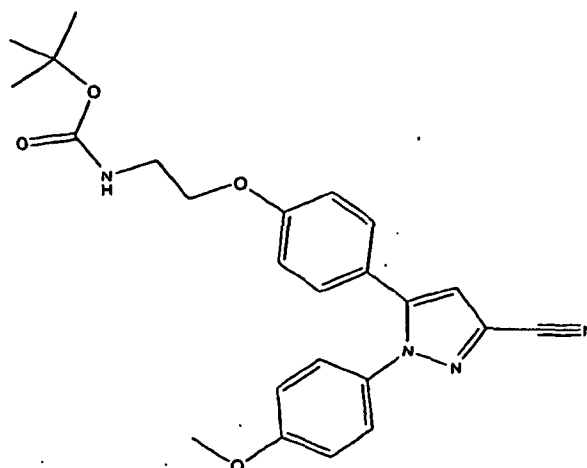
**[0527]** Se añadieron 40,4 mg de oxocloruro de fósforo a 0,5 ml de DMF con refrigeración en baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 5 minutos, se añadió en una porción E0354 (50 mg). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y se inactivó añadiendo una solución acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar E0356 (45,0 mg) en forma de un aceite.

Masa (IEN+): 403 (M+CH<sub>3</sub>CN+H)+

Masa (API-EN positiva): 362 (M+H)+ , 384 (M+Na)+ RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,96 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,79 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15-7,31 (6H, m), 7,36 (1H, s)

15

Ejemplo 359

**[0528]**

(E0359)

20

**[0529]** E0359 se preparó de una manera similar a la de E0356.

polvo amorfo

Masa (IEN+): 435 (M+H)+

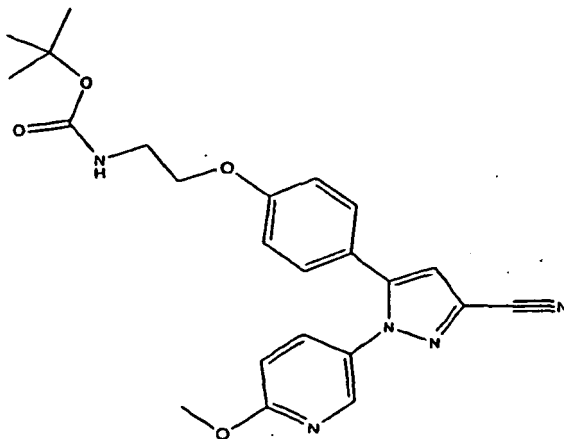
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d) 1,37 (9H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 6,90-7,08 (1H, a, solapamiento), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,0 Hz) , 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz) , 7,30 (1H, s)

25



## Ejemplo 360

[0530]



(E0360)

5

[0531] E0360 se preparó de una manera similar a la de E0356.

polvo de color blanco

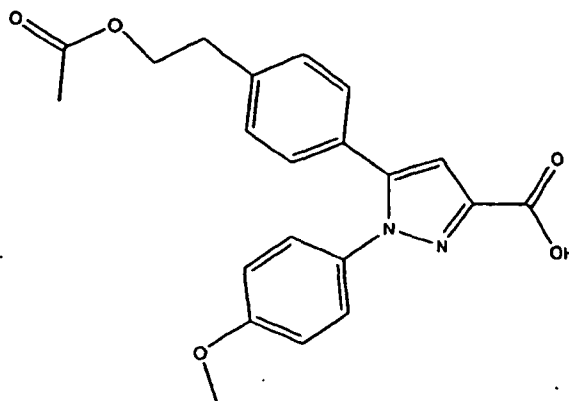
Masa (IEN+): 436 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,37 (9H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,93-3,99 (2H, m), 6,90-7,01 (1H, solapamiento), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 2,7,8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,7 Hz)

10

Ejemplo 362 (no incluido)

15 [0532]



(E0362)

[0533] Una solución de 0,28 ml de cloroacetilo se añadió a una solución de E0261 (441,6μg) en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2 ml de piridina con refrigeración en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 0,14 m de cloruro de acetilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa de bicarbonato sódico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se acidificó a pH 2 mediante HCl 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en éter diisopropílico para dar E0362 (405,3 mg) en forma de un polvo de color blanco.

25

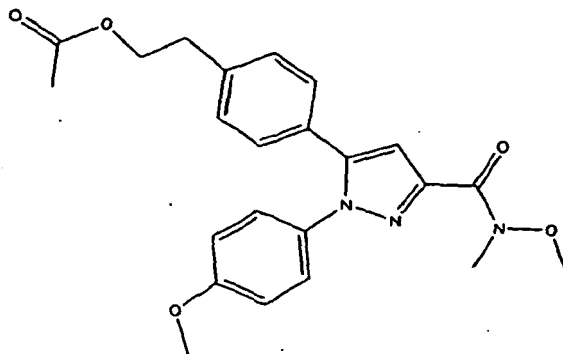
Masa (IEN+): 381 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,96 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,79 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,96-7,02 (3H, m), 7,15-7,27 (6H, m), 12,91 (1H, a)

30

Ejemplo 364 (no incluido)

[0534]



5

(E0364)

[0535] Se añadieron 264 mg de cloruro de oxalilo a una suspensión de E0362 (395 mg) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con refrigeración en baño de hielo. Se añadió 1 gota de DMF y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

- 10 La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se le añadió tolueno y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se enfrió en un baño de hielo, se añadieron 203 mg de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y 525 mg de trietilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con AcOEt, se lavó sucesivamente con HCl 1 M, solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía
- 15 en columna sobre gel de sílice eluyendo con CHCl<sub>3</sub>, después AcOEt/CHCl<sub>3</sub> = 10%, 20% para dar E0364 (418,4 mg) en forma de un aceite.

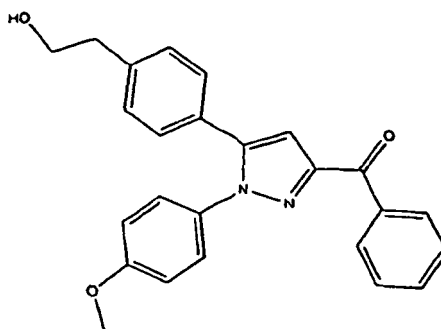
Masa (IEN<sup>+</sup>): 424 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,97 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,38 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,94-7,03 (3H, m), 7,16-7,27 (6H, m)

20

Ejemplo 366 (no incluido)

[0536]



(E0366)

25

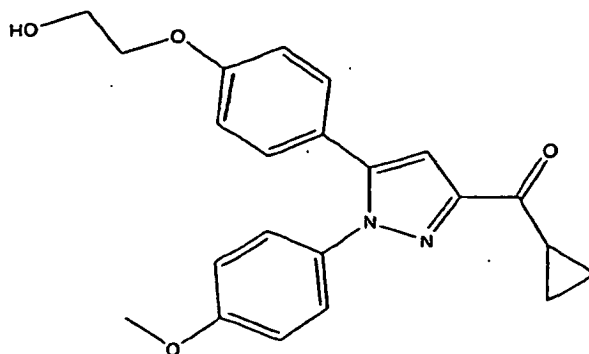
[0537] A una solución de bromuro de fenilmagnesio 1,0 M en 3,4 ml de THF, se le añadió una solución de E0364 (106,5 mg) en 2 ml de THF con refrigeración en baño de hielo. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hora, la mezcla se vertió en NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó

30 por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 30%, 40%, 50% para dar E0366 (107 mg) en forma de un aceite.

IR (puro): 3469, 3435, 3425, 3406, 3398, 3369, 2937, 1647, 1606, 1512 cm<sup>-1</sup>.Masa (IEN<sup>+</sup>): 399 (M+H)<sup>+</sup>

- RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,72 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,56-3,66 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,65 (1H, t, J = 5,1 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (1H, s), 7,22 (4H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,52-7,68 (3H, m), 8,25 (2H, d, J = 8,5 Hz)
- 35

Ejemplo 368 (no incluido)

**[0538]****(E0368)**

5

**[0539]** E0368 se preparó de una manera similar a la de E0366.  
polvo de color blanco

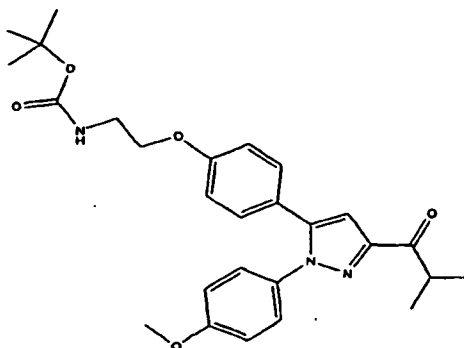
pf. 132-133 °C

IR (KBr): 3390, 3334, 3288, 1707, 1670, 1612, 1564, 1549, 1512  $\text{cm}^{-1}$ .

10 Masa (IEN+): 379 (M+H) +

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,04 (4H, d, J = 6,2 Hz), 3,03 (1H, m), 3,65-3,73 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,95-4,00 (2H, m), 4,87 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,9 Hz)

15 Ejemplo 371

**[0540]****(E0371)**

20 **[0541]** E0371 se preparó de una manera similar a la de E0366.

polvo de color blanco

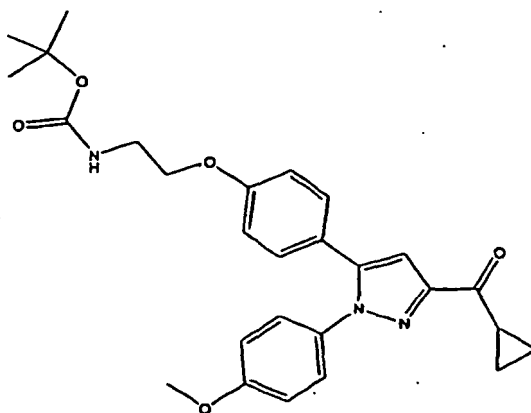
Masa (IEN+): 480 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,15 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,37 (9H, s), 3,25-3,33 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,91-3,98 (2H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,90-7,05 (1H, solapamiento), 6,97 (1H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz),

25 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,9 Hz)

## Ejemplo 372

[0542]



(E0372)

5

[0543] E0372 se preparó de una manera similar a la de E0368.

polvo de color blanco

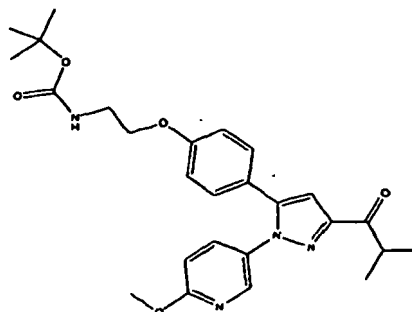
Masa (IEN+): 477 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,04 (4H, d, J = 6,2 Hz), 1,37 (9H, s), 3,04 (1H, m), 3,22-3,33 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,95 (2H, t, J = 5,7 Hz), 6,88-7,03 (1H, solapamiento), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,97 (1H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,9 Hz)

10

## Ejemplo 373

15 [0544]



(E0373)

[0545] E0373 se preparó de una manera similar a la de E0366.

polvo de color blanco

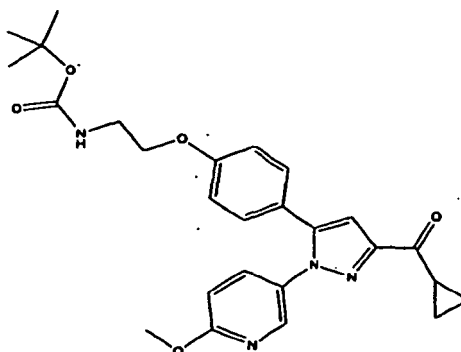
20 Masa (IEN+): 481 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,37 (9H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,93-3,99 (2H, m), 6,90-7,02 (5H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz)

25

## Ejemplo 374

[0546]



(E0374)

5

[0547] E0374 se preparó de una manera similar a la de E0368.

polvo de color blanco

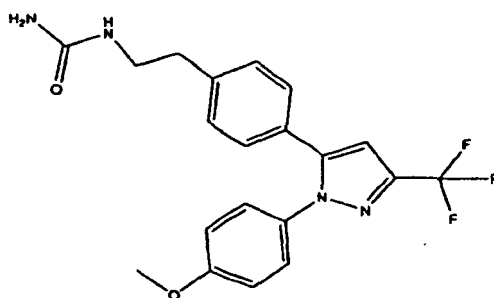
Masa (IEN+): 479 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,05 (4H, d, J = 6,2 Hz), 1,37 (9H, s), 3,04 (1H, m), 3,23-3,33 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,93-3,99 (2H, m), 6,89-7,08 (5H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,7 Hz)

10

## Ejemplo 384

15 [0548]



(E0384)

[0549] Se añadieron 42,7 mg de isocianato de trimetilsililo a una solución de 98,2 mg de E0158 y 30 mg de trietilamina en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con refrigeración en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 10%. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo-éter diisopropílico para dar E0384 (59,7 mg) en forma de un polvo de color blanco.

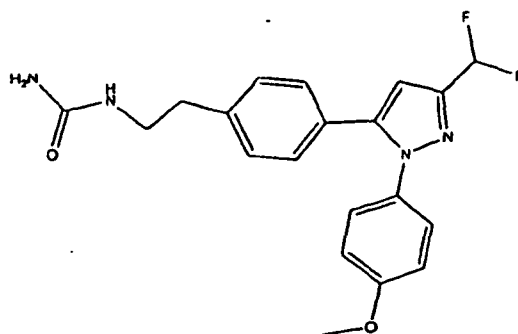
pf. 157-158 °C

IR (KBr): 3406, 3357, 3330, 3209, 1704, 1662, 1614, 1529, 1520 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 405 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d) N006,067: 2,62-2,70 (2H, m), 3,13-3,24 (2H, m), 3,79 (3H, s), 5,42 (2H, s), 5,93 (1H, t, J = 5,4 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (1H, s), 7,21 (4H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz)

25

Ejemplo 385

[0550]



( E0385 )

5

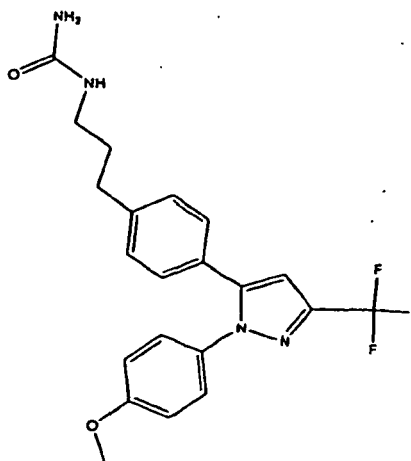
[0551] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0384.

IR (película): 3343,9, 1656,6, 1604,5, 1550, 5, 1515, 8, 1457,9, 1342,2, 1251,6, 1029,8  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 386

10

[0552]



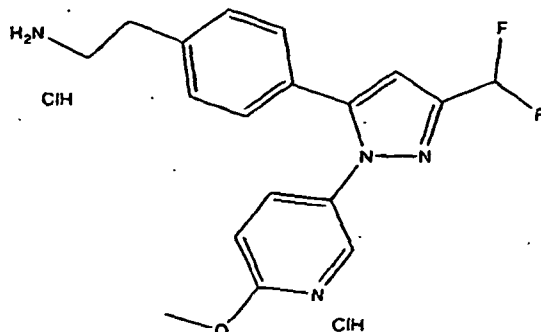
( E0386 )

[0553] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0384.

15 IR (película): 3345, 9, 1654,6, 1604,5, 1556,3, 1513,9, 1465,6, 1240,0, 1160,9, 1132,0  $\text{cm}^{-1}$ .

Ejemplo 390 (no incluido)

[0554]



(E0390)

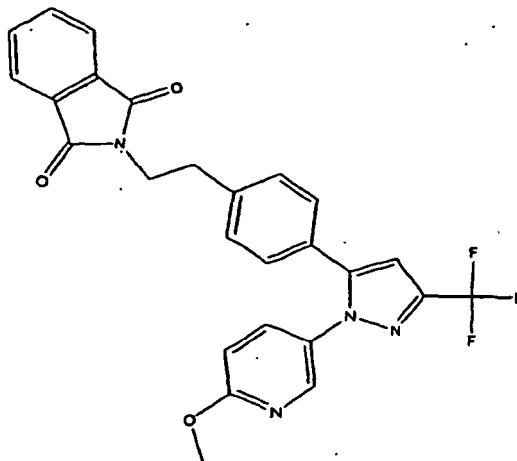
5

[0555] Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0389.  
IR (película): 3428,8, 1662,34, 1612,2, 1500,4, 1461,8, 1390,4.

Ejemplo 395 (no incluido)

10

[0556]



(E0395)

[0557] Una suspensión de E0399 (1,8 g) y ftalimida potásica (1,13 g) en N,N-dimetilformamida (6,6 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. A la mezcla se le añadió agua (700 ml) y se extrajo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (2:1) (x 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico acuoso (1 N) (x 2) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna (100 ml de SiO<sub>2</sub>, eluyendo con acetato de etilo al 30%/hexano) para dar un aceite (1,83 g, 91,1%). Se añadió etanol (15 ml) al aceite y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con etanol (3 ml) y se secó a presión reducida para dar E0395 en forma de un sólido de color blanco (1,16 g, 58%).

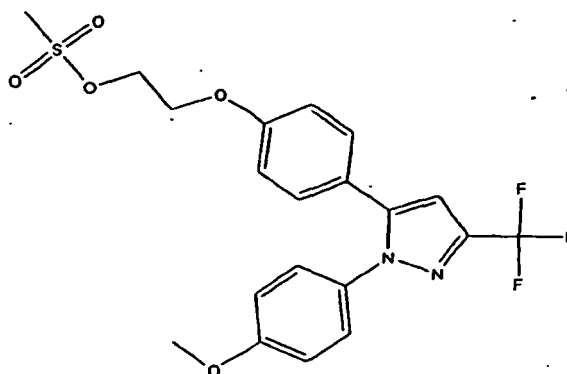
RMN (CDCl<sub>3</sub>), 3,00 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,93 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,94 (3H, s), 6,73 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13-7,26 (4H, m), 7,49 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 7,70-7,86 (4H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,5 Hz).

EM (IEN+), 515 (M+Na).

25

Ejemplo 398 (no incluido)

[0558]



(E0398)

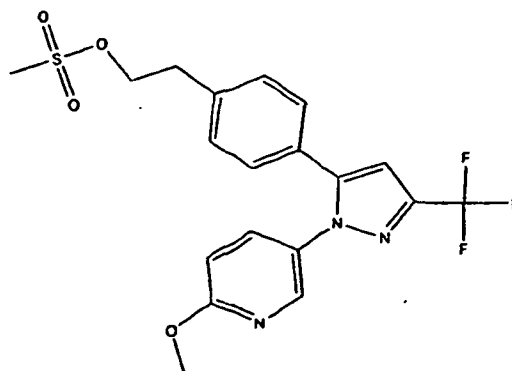
5

**[0559]** A una solución de E0312 (326,7 mg) en acetato de etilo (3 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (86,9 ml) y trietilamina (0,181 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 40 minutos a 0 °C, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a presión reducida para dar E0398 en forma de un aceite (351,3 mg, 89%).

10 RMN (CDCl<sub>3</sub>); 3,09 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,22-4,26 (2H, m), 4,5,2-4,59 (2H, m), 6,68 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo 399 (no incluido)

15 [0560]



(E0399)

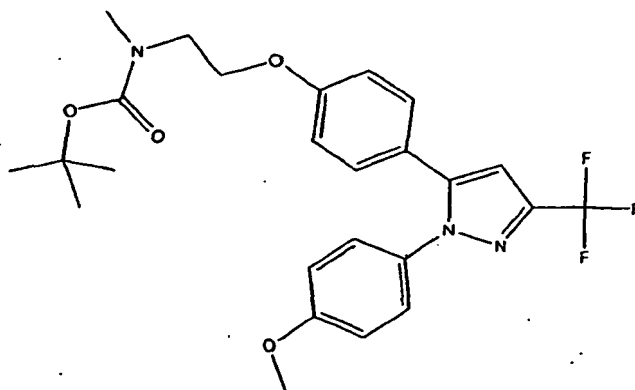
**[0561]** Este compuesto se obtuvo de acuerdo con una manera similar a la de E0398 en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,82 g, 98,6%). RMN (CDCl<sub>3</sub>), 2,91 (3H, s), 3,07 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 4,43 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,75 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,17-7,26 (4H, m), 7,58 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,8 Hz).

EM (IEN<sup>+</sup>), 442,1 (MH<sup>+</sup>), 464,0 (M+Na).



## Ejemplo 407

[0562]



(E0407)

5

[0563] A una suspensión de hidruro sódico (34,8 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió una solución de E0347 (208 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió yodometano (54,2 ml) a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (x 3) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para dar un aceite, que se purificó por TLC preparativa (1 mm, acetato de etilo al 30%/hexano) para dar E0407 en forma de un aceite (160 mg, 74,7%).

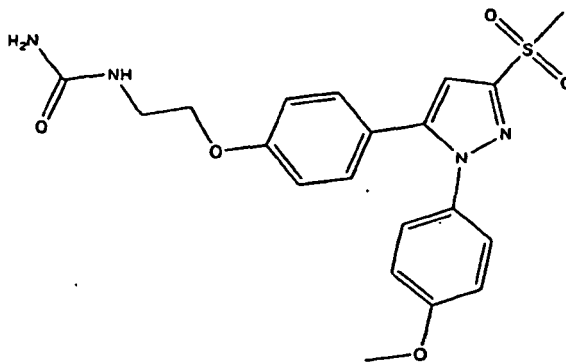
10

RMN (CDCl<sub>3</sub>), 1,45 (9H, s), 2,97 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,82 (3H, s), 4,0-4,15 (2H, m), 6,67 (1H, s), 6,80-6,91 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz). EM (IEN<sup>+</sup>) . 514,2 (M+Na).

15

## Ejemplo 410

[0564]



(E0410)

20 A una solución de 2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etanamina (133 mg, 0,342 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió isocianato de trimetilsililo (118 mg, 1,03 mmol) y trietilamina (1,39 mg, 1,37 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante dos días. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol = 20/1) seguido de recristalización en acetato de etilo dio 102 mg (69%) de E0410 en forma de cristales de color blanco.

25

pf. 165 = 167 °C

Masa; 431 (M+1)

IR (KBr); 1650, 1310 cm<sup>-1</sup>

30

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) ; 3,32 (2H, c, J = 5,5 Hz), 3,33 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3-94 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,52 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Preparación 35

- [0565]** A una solución de N'-[5-[4-(benciloxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N-dimetilurea (1,19 g) en EtOH (10 ml) y THF (10 ml) se le añadieron una solución de formiato amónico (509 mg) en H<sub>2</sub>O (2 ml) y Pd al 10%-C al 50% de humedad (150 mg). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de Celite y el lecho se lavó con EtOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. Al residuo se le añadieron AcOEt y H<sub>2</sub>O. Aparecieron precipitados de color blanco y se recogieron y se lavaron sucesivamente con H<sub>2</sub>O e IPE para dar N'-[5-(4-hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N-dimetilurea (555 mg) en forma de un polvo de color blanco.
- 10 Masa (IEN+): 353 (M+H)+  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,91 (6H, s), 3,76 (3H, s), 6,57 (1H, s), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,99 (1H, s), 9,68 (1H, s)

- [0566]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 35.

Preparación 36

- [0567]** N-[5-(4-hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N',N'-trimetilurea  
 20 polvo de color blanco  
 Masa (IEN+): 367 (M+H)+  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d):
- 25 2,78 (6H, s), 3,11 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,19 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,72 (1H, s)

Preparación 37

- [0568]** 4-[3-etoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 30 polvo  
 Masa (IEN+): 311(M+H)+  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,75 (3H, s), 4,16 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,96 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,74 (1H, s a)

Preparación 38

- [0569]** 4-[3-isobutoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 Masa (IEN+): 339 (M+H)+  
 40 RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,02 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,98 (6,6H, d, J = 2 Hz), 5,38 (1H, s), 5,87 (1H, s), 6,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,0 Hz)

Preparación 39

- 45 **[0570]** 4-[3-(2-metoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 Masa (IEN+): 341 (M+H)+  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,30 (3H, s), 3,62-3,67 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,21-4,26 (2H, m), 5,98 (1H, s),  
 50 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,69 (1H, s)

Preparación 40

- [0571]** 4-[3-(2-etoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 55 polvo de color blanco  
 Masa (IEN+): 355 (M+H)+  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,49 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,65-3,71 (2H, m), 3,75 (3H, s),  
 4,20-4,25 (2H, m), 5,99 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,72 (1H, s)

Preparación 41

- [0572]** 2-[[5-(4-hidroxifenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]-N,N-dimetilacetamida  
 polvo de color blanco  
 65 Masa (IEN+): 368 (M+H) +  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,84 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,87 (2H, s), 6,01 (1H, s), 6,70 (2H, d, J =

8,6 Hz), 6, 92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,71 (1H, s)

Preparación 42

- 5 **[0573]** 4-[3-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,84 (6H, s), 6,05 (1H, s), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,77 (1H, s)

10

Preparación 43

- [0574]** 4-[3-etoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 15 EM (IEN+): m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,84 (3H, s), 4,18 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,03 (1H, s), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 2,6,8,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,6 Hz), 9,76 (1H, s)

20 Preparación 44

- [0575]** 4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 MASA (IEN+): m/z = 371,2 (M+Na)  
 25 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,15 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,8 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Preparación 45

- [0576]** 4-[3-ciclopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 30 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 308 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,76 - 0,85 (2H, m), 0,93 - 1,06 (2H, m), 1,97 - 2,08 (1H, m), 3,91 (3H, s), 6,08 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6, 68 - 6,76 (3H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 2,7, 6,2 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz)

35 Preparación 46

- [0577]** 4-[3-(ciclopentiloxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 352 (M+H)  
 40 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,09 - 2,41 (8H, m), 3,84 (3H, s), 4,92 - 5 (1H, m), 6,01 (1H, s), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,76 (1H, s a)

Preparación 47

- 45 **[0578]** 4-[1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 365 (M+H)  
 50 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,76 (3H, s), 4,8 (1H, d, J = 9 Hz), 4,89 (1H, d, J = 9 Hz), 6,15 (1H, s), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,74 (1H, s a)

Preparación 48

- [0579]** 4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 55 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 347 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,76 (3H, s), 4,43 (2H, dt, J = 3,5, 14,9 Hz), 6,08 (1H, s), 6,40 (1H, tt, J = 3,5, 54,6 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz)

60 Preparación 49

- [0580]** 4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 366 (M+H)  
 65 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,92 (3H, s), 4,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,39 (1H, s a), 5,97 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,01 (1H,

d, J = 2,7 Hz)

Preparación 50

- 5 **[0581]** 4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 348 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,92 (3H, s), 4,46 (2H, dt, J = 4,2, 13,5 Hz), 5,42 (1H, s a), 5,93 (1H, s), 6,16 (1H, tt, J = 4,2, 55,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Preparación 51

- 15 **[0582]** 4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 281 (M+H)  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,00 (3H, s), 3,74 (3H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, s), 9,66 (1H, s)

20 Preparación 52

- [0583]** 4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]fenol  
 polvo de color blanco  
 EM (IEN+): m/z 282 (M+H)  
 25 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,01 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,75 - 6,85 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,6 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,73 (1H, s a)

Preparación 53

- 30 **[0584]** A una solución de 4'-benciloxipropiofenona (6,0 g) en THF (120 ml) a -60 °C se le añadieron 38 ml de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 N (LiHMDS) y la mezcla se agitó a -60 °C durante 45 min. Se añadió 1-(trifluoroacetil)imidazol (3,4 ml) y la mezcla se agitó a -60 °C durante 1 hora y a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 0,5 N, la mezcla se vertió en EtOAc y agua, y la fase de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentró para dar 1-[4-(benciloxi)fenil]-4,4,4-trifluoro-2-metil-1,3-butanodiona.  
 35 MASA (IEN+): m/z = 359,2 (m+Na).  
 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,36 (1H, d, J = 7,2 Hz), 1,52 (2H, d, J = 7 Hz), 5,16 (2H, s), 7,02-7,08 (2H, m), 7,37 - 7,44 (5H, m), 7,92 - 7,98 (2H, m).

Preparación 54

- 40 **[0585]** A una mezcla de 4-(metiltio)anilina (6,3 g) y HCl conc. (45 ml) se le añadió gota a gota NaNO<sub>2</sub> (3,6 g) en agua (18 ml) en refrigeración con hielo. Después de agitar durante 30 min, se añadió SnClH<sub>2</sub>O (28,6 g) en HCl conc. (24 ml) en refrigeración con hielo durante 1 hora. Después de agitar durante 1 hora, se filtró, se lavó con HCl conc. y agua, y se secó para dar 14,1 g de clorhidrato de [4-(metiltio)fenil]hidrazina de en forma de un sólido.  
 45 MASA (IEN+): m/z = 139,3 (M-NH<sub>2</sub>+1).  
 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,42 (3H, s), 3,75 (2H, s a), 6,97 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,7 Hz), 10,24 (1H, s a).

Preparación 55

- 50 **[0586]** Una mezcla de 4-hidroxipropiofenona (20 g), cloruro de bencilo (16,1 ml), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,9 g) y KI (2,21 g) en EtOH (80 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se agitó en condiciones de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El cristal que apareció se disolvió con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 30,0 g (94%) de 1-[9-(benciloxi)fenil]-1-propanona en forma de un cristal.  
 55 MASA (IEN+): m/z = 263,2 (M+Na).  
 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,21 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,95 (2H, c, J = 7,3 Hz), 5,13 (2H, s), 7 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 - 7,45 (5H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,9 Hz).

60 Preparación 56

- [0587]** Se añadió NaOH 1 M (4,8 ml) a una solución de 4-benciloxibenzaldehído (5 g) y ciclopropil metil cetona (3,96 g) en EtOH (24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y EtOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se recogieron cristales de color amarillo pálido y se lavaron con H<sub>2</sub>O y EtOH acuoso al 50% para dar (2E)-3-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclopropil-2-propen-1-ona (6,29 g).  
 65

Cristales de color amarillo pálido

EM (IEN+): m/z 301 (M+Na)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,9 - 1,00 (2H, m), 1,11 - 1,19 (2H, m), 2,16 - 2,29 (1H, m), 5,11 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 - 7,46 (4H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (2H, d, J = 16,1 Hz)

5

#### Preparación 57

**[0588]** Se suspendió (2E)-3-[4-(benciloxi)fenil]-1-ciclopropil-2-propen-1-ona (6,25 g) en EtOH (67,5 ml) y acetona (22,5 ml). A esta mezcla se le añadió una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (4,5 ml) y NaOH 3 M (4,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O. Se recogieron precipitados de color blanco, se lavaron con H<sub>2</sub>O y se secaron al aire para dar {(2R,3S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-2-oxiranyl}(ciclopropil)metanona (6,27 g).

polvo

EM (IEN+): m/z 317 (M+Na)

15 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,96 - 1,07 (2H, m), 1,12 - 1,19 (2H, m), 2,11 - 2,22 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,04 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,08 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 - 7,43 (5H, m)

#### Preparación 58

20 **[0589]** A una solución de 4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol (501 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (300 µl) y diisopropiletilamina (324 µl) en refrigeración en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió más cantidad de anhídrido trifluorometanosulfónico (57 µl) y diisopropiletilamina (147 µl) y se continuó agitando a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se lavó con HCl 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 20% para dar trifluorometanosulfonato de 4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenilo (712,3 mg) en forma de un aceite.

EM (IEN+): m/z 429 (M+H)

25 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,81 (3H, s), 3,98 (3H, s), 5,97 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,32 (6H, m)

30

**[0590]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 58.

#### Preparación 59

35

**[0591]** Trifluorometanosulfonato de 4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenilo  
aceite

EM ESI+): m/z 457 (M+H)

40 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,81 (3H, s), 4,89 (1H, m), 5,94 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 - 7,32 (4H, m)

#### Preparación 60

45 **[0592]** Trifluorometanosulfonato de 4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenilo  
aceite

EM (IEN+): m/z 433 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,82 (3H, s), 6,46 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,23 - 7,32 (4H, m)

#### Preparación 61

55 **[0593]** Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenilo (679 mg), cianuro de cinc (279 mg) y tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (183 mg) en DMF (4 ml) se agitó a 85 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron AcOEt y H<sub>2</sub>O. El material insoluble se eliminó por filtración a través de una capa de Celite. El filtrado se repartió y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 20%. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron al vacío para dar 4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]benzonitrilo (326 mg) en forma de un polvo.

60 pf. 112-113 °C

EM (IEN+): m/z 306 (M+H), 328 (M+Na)

IR (KBr): 2929, 2227, 1568, 1552, 1541, 1518 cm<sup>-1</sup>.

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,81 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,01 (1H, s), 6,85 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,5 Hz)

65

**[0594]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la de la

Preparación 61.

Preparación 62

- 5 **[0595]** 4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-benzocitrilo  
 pf. 96-97 °C  
 EM (IEN+): m/z 334 (M+H), 356 (M+Na)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,40 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,81 (3H, s), 4,89 (1H, m), 5,98 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,6 Hz)

10

Preparación 63

**[0596]** 4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]benzocitrilo  
 aceite

- 15 EM (IEN+): m/z 375 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,94 (3H, s), 4,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,12 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,5 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Preparación 64

20

**[0597]** 4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-benzocitrilo  
 polvo

- EM (IEN+): m/z 310 (M+H), 332 (M+Na)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,83 (3H, s), 6,50 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz)

25

Preparación 65

**[0598]** 4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-benzocitrilo  
 polvo de color blanco.

- 30 EM (IEN+): m/z 311 (M+H), 333 (M+Na)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,94 (3H, s), 6,53 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,7 Hz)

35 Preparación 66

**[0599]** Una solución de anhídrido trifluorometanosulfónico (207 µl) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió a una solución de 4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenol (300 mg) y piridina (199 µl) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) en refrigeración en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). La mezcla se repartió entre AcOEt y HCl 1 M. La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar trifluorometanosulfonato de 4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenilo (439 mg) en forma de un aceite.

- 45 EM (IEN+): m/z 498 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,94 (3H, s), 4,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,08 (1H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 - 7,38 (4H, m), 7,47 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,7 Hz)

**[0600]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la de Preparación 66.

50

Preparación 67

**[0601]** Trifluorometanosulfonato de 4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-fenilo  
 aceite

- 55 EM (IEN+): m/z 434 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,94 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,23-7,34 (4H, m), 7,52 (1H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,8 Hz)

60

Preparación 68

- [0602]** Una solución de éter bencílico de 4-(3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenilo (2,79 g) y tioanisol (3,56 g) en ácido trifluoroacético (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en AcOEt (15 ml) y n-hexano (12 ml) para dar un 1<sup>er</sup> cultivo de FR282117 (1,48 g). El licor madre se lavó con H<sub>2</sub>O, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 30%. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron al vacío. Los cristales residuales se recogieron y se lavaron con IPE para dar un 2<sup>o</sup> cultivo de 4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol (457,2 mg) polvo de color blanco
- Masa (IEN+): m/z 301 (M+H)  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,78 (3H, s), 6,62 (1H, s), 6,71 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,80 (1H, s)

- 15 **[0603]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la de la Preparación 68.

Preparación 69

- 20 **[0604]** 4-[1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-il]-fenol polvo  
 EM (IEN+): m/z 313 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,50 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,49 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,71 (1H, s a)
- 25 **[0605]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 596.

Preparación 70

- 30 **[0606]** 4-[1-[4-(metiltio)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenol  
 MASA (IEN+): m/z = 373,1 (M+Na).  
 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,49 (3H, s), 5,13 (1H, s a), 6,67 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,1 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,2 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,1 Hz).

Preparación 71

- [0607]** 4-[3-(difluorometil)-1-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-5-il]fenol  
 MASA (IEN+) m/z = 355,1 (M+Na)  
 40 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,49 (3H, s), 5,17 (1H, s a), 6,65 (1H, s), 6,76 (1H, t, J = 55 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,1 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,2 (4H, s).

Preparación 72

- 45 **[0608]** 4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]benzotrilo  
 MASA (IEN+): m/z = 345,1, 367,1 (m+H, m+Na).  
 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,96 (3H, s), 6,8 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Preparación 73

- [0609]** 4-[3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]benzotrilo  
 MASA (IEN+): m/z = 327,1 (m+1).  
 50 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,95 (3H, s), 6,77 (1H, t, J = 54,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,82 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,8 Hz)

Ejemplo 415

- [0610]** Se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml) a una solución de (2-{4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)-carbamato de *tert*-butilo (236 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió 2-propanol (2 ml) se añadió para disolver el aceite insoluble y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). Se añadió cloruro metanosulfonilo (127 mg) y después se añadió Et<sub>3</sub>N para ajustar el pH de la mezcla de reacción a neutro. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico,

se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt al 50%/n-hexano para dar N-(2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida (118 mg) en forma de un aceite.

5 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) 8 2,20 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,51-3,60 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,07-4,13 (2H, m), 4,77 (1H, t, J = 6,0 Hz), 5,15 (1H, s a), 5,60 (1H, s a), 6,59 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2, 6 Hz)

#### Ejemplo 416

- 10 **[0611]** Una mezcla de Pd al 10%-C al 50% de humedad (20 mg) y N-(2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida (118 mg) en THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se hidrogenó en 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1 día. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante AcOEt/n-hexano = 70%. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se recristalizó en AcOEt-IPE para dar N-(2-{4-[3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida (68,6 mg) en forma de un polvo de color blanco.

polvo de color blanco:

pf. 96-97 °C

IR (KBr): 3269, 2970, 1612, 1512 cm<sup>-1</sup>.

- 20 EM (IEN+): m/z 431 (M+H)  
 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,88-2,99 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,92-3,35 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,99-4,06 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J = 2,7,8,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz)
- 25 **[0612]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 416.

#### Ejemplo 417

- 30 **[0613]** {4-[3-Isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo  
 aceite  
 EM (IEN+): m/z 422 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz): 1,34 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,46 (9H, s), 3,08 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,81 (1H, s a), 6,31 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 - 7,26 (6H, m)

35

#### Ejemplo 418

**[0614]** {4-[3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo  
 aceite

- 40 EM (IEN+): m/z 423 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,34 (6H, d, J = 7 Hz), 1,46 (9H, s), 3,07 (1H, m), 3,92 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,84 (1H, s a), 6,33 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 - 7,26 (4H, m), 7,56 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,7 Hz)

- 45 Ejemplo 419 (no incluido)

**[0615]** Una solución 4 M de HCl en dioxano (2 ml) se le añadió a una solución de (2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo (269, 7 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después, se concentró al vacío para dar diclorhidrato (2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina (259 mg) en forma de un polvo amorfo.

- 50 EM (IEN+): m/z 351 (M+H)  
 RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,10 (3H, s), 3,15-3,23 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,16-4,24 (2H, m), 5,15 (1H, s a), 5,63 (1H, s a), 6,85 (1H, s), 6,86-7,00 (3H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 7,66 (1H dd, J = 2,8, 8,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,24 (2H, s a)

55

**[0616]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 419.

#### Ejemplo 420

- 60 **[0617]** Clorhidrato de (2-{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etil)amina  
 polvo de color blanco  
 Masa (IEN+): 340 (M+H)+  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,16-3,23 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,14-4,20 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,16 (2H, s a)



Ejemplo 421 (no incluido).

**[0618]** Clorhidrato de (2-{4-[3-etoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etil)amina  
polvo de color blanco

5 Masa (IEN+): 354 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,14-3,23 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,12-4,23 (4H, m), 6,04 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,24 (2H, s a)

10 Ejemplo 422 (no incluido)

**[0619]** clorhidrato de (2-{4-[3-isobutoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina  
amorfo

Masa (IEN+): 382 (M+H)+

15 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 0,97 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,03 (1H, m), 3,14-3,23 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,90 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,14-4,20 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08-7,19 (4H, m), 8,23 (2H, s a)

Ejemplo 423 (no incluido)

20

**[0620]** clorhidrato de (2-{4-[3-(2-metoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina  
amorfo

Masa (IEN+): 384 (M+H)+

25 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 3,15-3,23 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,62-3,67 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,14-4,27 (4H, m), 6,06 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (2H, s a)

Ejemplo 424 (no incluido)

30 **[0621]** clorhidrato de (2-{4-[3-(2-etoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina  
amorfo

Masa (IEN+): 398 (M+H)+

35 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,15-3,24 (2H, m), 3,50 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,66-3,71 (2H, m), 3,076 (3H, s), 4,13-4,27 (4H, m), 6,07 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,13 (2H, s a)

Ejemplo 425 (no incluido)

**[0622]** Diclorhidrato de (2-{4-[3-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina

40 amorfo

EM (IEN+): m/z 341 (M+H)+

200 MHz, RMN 1H (DMSO-d6, d): 3,16-3,23 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,16-4,21 (2H, m), 6,12 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,5,8,7 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,24 (2H, s a)

45

Ejemplo 426 (no incluido)

**[0623]** Diclorhidrato de (2-(4-[3-etoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina  
amorfo

50 EM (IEN+): m/z 355 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,15-3,24 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,13-4,24 (2H, m), 4,19 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,10 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,19 (2H, s a)

55 Ejemplo 427 (no incluido)

**[0624]** Clorhidrato de (2-{4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina

MASA (IEN+): m/z = 392,2 (M+H).

60 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 2,09 (3H, s), 3,1 - 3,3 (2H, m), 3,36 (2H, s a), 3,57 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,2 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,29 (2H, s a).

Ejemplo 428 (no incluido)

**[0625]** Clorhidrato de (2-[4-[1-[4-(metiltio)fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]amina  
MASA (IEN+): m/z = 394,1 (M(Libre)+1, sal de HCl).

- 5 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,5 (3H, s), 3,15 - 3,25 (2H, m), 4,22 (2H, t, J = 5 Hz), 7 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,1 (1H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9,8 Hz), 8,35 (2H, s a).

Ejemplo 429 (no incluido)

- 10 **[0626]** Clorhidrato de [2-(4-(3-(difluorometil)-1-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-5-il)fenoxi)etil]amina  
MASA (ESI-): m/z = 410,0 (M-1).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 2,49 (3H, s), 3,2 (2H, t, J = 5 Hz), 4,19 (2H, t, J = 5 Hz), 6,87 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (1H, t, J = 53,5 Hz), 7,24 (4H, d, J = 9,6 Hz), 7,3 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,17 (2H, s a).

- 15 Ejemplo 430 (no incluido)

**[0627]** Diclорhidrato (2-14-[3-ciclopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil]amina  
polvo amorfo

EM (IEN+): m/z 351 (M+H)

- 20 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 0,70- 0,78 (2H, m), 0,86 - 1,02 (2H, m), 1,88 - 1,99 (1H, m), 3,10 - 3,20 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,15 - 4,21 (2H, m), 6,31 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,24 (2H, s a)

Ejemplo 431 (no incluido)

- 25 **[0628]** clorhidrato de (2-[4-(1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil]amina  
polvo amorfo

EM (IEN+): m/z 421 (M+H)

- 30 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,43 - 1,72 (6H, m), 3,14 - 3,24 (2H, m), 3,52 - 3,70 (2H, m), 3,77 - 3,95 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,15 - 4,20 (2H, m), 6,79 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,14 (2H, s a)

Ejemplo 432 (no incluido)

- 35 **[0629]** Diclорhidrato de (2-[4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etil]amina  
polvo amorfo

EM (IEN+): m/z 422 (M+H)

- 40 RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 1,42 - 1,75 (6H, m), 3,14 - 3,24 (2H, m), 3,52 - 3,70 (2H, m), 3,73 - 3,94 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,16 - 4,22 (2H, m), 6,83 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,21 (2H, s a)

Ejemplo 433 (no incluido)

- 45 **[0630]** diclorhidrato de 5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-N-etil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida,  
polvo amorfo

Masa (IEN+): m/z 396 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,09 - 1,23 (3H, m), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,13 - 3,25 (2H, m), 3,43 - 3,78 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,16- 4,22 (2H, m), 6,84, 6,86 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,7 Hz) 7,00 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 - 7,74 (1H, m), 8,13 - 8,20 (3H, m)

50

Ejemplo 434 (no incluido)

**[0631]** diclorhidrato de (2-(4-[3-(ciclopentiloxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil]amina  
polvo amorfo

- 55 EM (IEN+): m/z 395 (M+H)

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 1,57 - 1,91 ( 8H, m), 3,16 - 3,21 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,17-4,21 (2H, m), 4,95 - 5 (1H, m), 6,08 ( 1H; s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,2 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,24 ( 2H, s a)

- 60 Ejemplo 435 (no incluido)

**[0632]** clorhidrato de (2-(4-[1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil]amina  
aceite

EM (IEN+): m/z 408 (M+H)

- 65 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,13 - 3,24 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,15 - 4,21 (2H, m), 4,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,23 (1H, s), 6,92 - 6,99 (4H, m), 7,13 - 7,21 (4H, m), 8,20 (2H, s a)

Ejemplo 436 (no incluido)**[0633]** clorhidrato de (2-{4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina

5 polvo amorfo

EM (IEN+): m/z 390 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,13 - 3,23 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,14 - 4,20 (2H, m), 4,44 (2H, dt, J = 3,5, 14,9 Hz), 6,16 (1H, s), 6,41 (1H, tt, J = 3,5, 54,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,17 (2H, s a)

10

Ejemplo 437 (no incluido)**[0634]** clorhidrato de (2-(4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil)amina

polvo amorfo

15 EM (IEN+): m/z 409 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,16 - 3,21 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,16 - 4,22 (2H, m), 4,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,29 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,19 (2H, s a)

20 Ejemplo 438 (no incluido)**[0635]** diclorhidrato de (2-{4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina

polvo

EM (IEN+): m/z 391 (M+H)

25 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,15 - 3,24 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,16 - 4,22 (2H, m), 4,46 (2H, dt, J = 3,5, 14,9 Hz), 6,22 (1H, s), 6,42 (1H, tt, J = 3,5, 54,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,20 (2H, s a)

Ejemplo 439 (no incluido)

30

**[0636]** clorhidrato de {4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]bencil}amina

polvo amorfo

EM (IEN+): m/z 391 (M+H)

35 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,43 - 1,74 (6H, m), 3,51 - 3,72 (2H, m), 3,77 - 3,93 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,97 - 4,06 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,38 (2H, s a)

Ejemplo 440 (no incluido)40 **[0637]** clorhidrato de 5-[4-(aminometil)fenil]-N-etil-1-(1-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

polvo

EM (IEN+): m/z 365 (M+H)

45 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,09 - 1,22 (3H, m), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,35 - 3,80 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,97 - 4,08 (2H, m), 6,91, 6,93 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,37 (2H, s a)

Ejemplo 441 (no incluido)**[0638]** clorhidrato de {4-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-bencil}amina

50 aceite

EM (IEN+): m/z 322 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,27 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,96 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,95 - 4,03 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,45 (2H, s a)

55 Ejemplo 442 (no incluido)**[0639]** clorhidrato de 1-[5-[4-(aminometil)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-1-propanona

polvo amorfo

EM (IEN+): m/z 350 (M+H)

60 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,68 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,01 (2H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 (1H, s), 7,26 - 7,34 (4H, m), 7,46 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,33 (2H, s a)

Ejemplo 443 (no incluido)

**[0640]** diclorhidrato de {4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]bencil}amina  
aceite

5 EM (IEN+): m/z 392 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,45 - 1,73 (6H, m), 3,53 - 3,70 (2H, m), 3,70 - 3,98 (2H, m), 3,98 - 4,08 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1H, s), 7,32 - 7,55 (4H, m), 7,74 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8, 15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,38 (2H, s a)

10 Ejemplo 444 (no incluido)

**[0641]** diclorhidrato de 5-[4-(aminometil)fenil]-N-etil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida  
aceite

EM (IEN+): m/z 366 (M+H)

15 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,09 - 1,23 (3H, m), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,43 - 3,77 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,97 - 4,06 (2H, m), 6, 89 - 6,96 (2H, m), 7,32 - 7,80 (5H, m), 8,14 - 8,16 (1H, m), 8,52 (2H, s a)

Ejemplo 445 (no incluido)

20 **[0642]** diclorhidrato {4-[3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}amina  
polvo amorfo

EM (IEN+): m/z 323 (M+H)

25 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1, 28 (6H, d, J = 6, 9 Hz), 2,86 - 3,05 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3, 96 - 4,06 (2H, m), 6,57 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 - 7,53 (4H, m), 7,66 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,48 (2H, s a)

Ejemplo 446 (no incluido)

30 **[0643]** diclorhidrato de 1-[5-[4-(aminometil)fenil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-1-propanona  
aceite

EM (IEN+): m/z 351 (M+H)

35 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,17 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,68 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3, 98 - 4,06 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,43 (2H, s a)

Ejemplo 447 (no incluido)

40 **[0644]** clorhidrato de (2-{4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etil)amina  
polvo

EM (IEN+): m/z 324 (M+H)

45 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 2,02 (3H, s), 3, 17-3, 26 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,13-4,19 (2H, m), 6,89 (2H,d, J = 9,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,57 (1H, s), 8,05 (2H, s a)

Ejemplo 448 (no incluido)

45 **[0645]** diclorhidrato (2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina  
aceite

EM (IEN+): m/z 325 (M+H)

50 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,03 (3H, s), 3,16 - 3,24 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,18 - 4,24 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 7,64 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,28 (2H, s a)

Ejemplo 449 (no incluido)

55 **[0646]** clorhidrato de (2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina  
amorfo  
polvo

EM (IEN+): m/z 356 (M+H)

60 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,52 (3H, s), 3,14 - 3,23 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,15-4,21 (2H, m), 6,57 (1H, s), 6,95 (4H, d, J = 8, 9 Hz), 7,17 (4H, d, J = 8,9 Hz), 8, 22 (2H, s a)

**[0647]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 428.

65

Ejemplo 450 (no incluido)

**[0648]** clorhidrato de 5-[4-(aminometil)fenil]-1-(1-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo  
 MASA (IEN+): m/z = 304,2 (M+1).

5

Ejemplo 451

**[0649]** A una solución de diclorhidrato de (2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina (126,4 mg) y Et3N (125 µl) en CH2Cl2 (2 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (34,7 µl) con refrigeración en baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más cantidad de cloruro de metanosulfonilo (6,9 µl) y Et3N (41,6 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre AcOEt y HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se

15

concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante AcOEt/n-hexano= 70%. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl3 y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en AcOEt-IPE para dar N-(2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida (48,0 mg) en forma de un polvo de color blanco.

20

pf. 96-99 °C

IR (KBr): 3205, 3140, 1612, 1502 cm<sup>-1</sup>.

EM (IEN+): m/z 429 (M+H)

RMN 1H (CDCl3) δ 2,20 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,51-3,60 (2H, m), 3,93 (3H, s), 4,07-4,13 (2H, m), 4,75 (1H, t, J = 5,8 Hz), 5,15 (1H, s a), 5,60 (1H, s a), 6,59 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8, 8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,6,8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,6 Hz)

25

**[0650]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 451.

Ejemplo 452

30

**[0651]** N-(2-{4-[3-[(dimetilamino)carbonil]amino]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida  
 polvo:

pf. 166-167 °C

IR (KBr): 3309, 3188, 3182, 3174, 1657, 1651, 1643, 1568, 1514 cm<sup>-1</sup>.

35

Masa (IEN+): 474 (M+H)+  
 RMN 1H a 200 MHz (CDCl3, d): 3,02 (3H, s), 3,04 (6H, s), 3,49-3,57 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,84 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, s), 7,05 (1H, s), 7, 15 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,9 Hz)

40 Ejemplo 453

**[0652]** N-(2-{4-[3-[(dimetilamino)carbonil](metil)amino]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)-  
 metanosulfonamida  
 amorfa

45

IR (puro): 1658, 1649, 1641, 1631, 1620, 1612, 1518, 1502 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 488 (M+H) +  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 2,79 (6H, s), 2,94 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,30-3,34 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,26 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,29 (1H, s)

50

Ejemplo 454

**[0653]** N-(2-{4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida  
 polvo de color blanco:

55

pf. 112-114 °C

IR (KBr): 3280, 1612 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 423 (M+H) +  
 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 2,94 (3H, s), 3,29-3,34 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 5,4 Hz), 6,75 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,67 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz)

60

Ejemplo 455

**[0654]** N-(2-{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

65

pf. 103-104 °C  
 IR (KBr): 3271, 1612, 1579, 1560, 1520, 1514 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 418 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 2,94 (3H, s), 3,28-3,33 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,98-4,05 (2H, m), 6,05 (1H, s), 6,88-6,96 (4H, m), 7,09-7,17 (4H, m), 7,27 (1H, s)

#### 5 Ejemplo 456

**[0655]** N-(2-{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)etanosulfonamida

polvo de color blanco:

pf. 117,8 - 118,0 °C

10 IR (KBr): 3269, 1612, 1552, 1520 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 432 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,18 (3H, t, J = 7,3 Hz), 3,04 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,26-3,34 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,96-4,03 (2H, m), 6,05 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,09-7,17 (4H, m), 7,32 (1H, s a)

15

#### Ejemplo 457

**[0656]** N-(2-{4-[3-etoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

polvo de color blanco:

pf. 146-147 °C

20 IR (KBr): 3130, 1612, 1518 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 432 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,94 (3H, s), 3,27-3,36 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,98-4,05 (2H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,03 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 5,8 Hz)

25

#### Ejemplo 458

**[0657]** N-(2-{4-[3-isobutoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

30 polvo de color blanco:

pf. 164,3 - 165,2 °C

IR (KBr): 3140, 2952, 2933, 2870, 1614, 1518 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 460 (M+H)<sup>+</sup>

35 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 0,97 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,03 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,27-3,36 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,90 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,99-4,05 (2H, m), 6,05 (1H, s), 6,88-6,96 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, t, J = 5,8 Hz)

#### Ejemplo 459

40 **[0658]** N-(2-{4-[3-(2-metoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

polvo de color blanco:

pf. 94,5 - 94,7 °C

IR (KBr): 3319, 2933, 2891, 1612, 1520 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 462 (M+H)<sup>+</sup>

45 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 2,94 (3H, s), 3,29-3,35 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,62-3,67 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,98-4,05 (2H, m), 4,22-4,27 (2H, m), 6,05 (1H, s), 6,89-6,95 (4H, m), 7,10-7,17 (4H, m), 7,28 (1H, s)

#### Ejemplo 460

50 **[0659]** N-(2-{4-[3-(2-etoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

polvo de color blanco:

pf. 116,3 - 116,4 °C

IR (KBr): 3141, 2873, 1612, 1518 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 476 (M+H)<sup>+</sup>

55 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,94 (3H, s), 3,28-3,40 (2H, m), 3,49 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,66-3,71 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,98-4,05 (2H, m), 4,21-4,26 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,89-6,95 (4H, m), 7,09-7,17 (4H, m), 7,29 (1H, s a)

#### Ejemplo 461

60

**[0660]** N-(2-{4-[3-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

pf. 116-117,5 °C

IR (KBr): 3126, 1614, 1520, 1500 cm<sup>-1</sup>.

EM (IEN+): m/z 419 (M+H)<sup>+</sup>

65 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 2,94 (3H, s), 3,28-3,36 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 6,11 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,60 (1H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz)

8,00 (1H, d, J = 2,6 Hz)

Ejemplo 462

- 5 **[0661]** N-(2-{4-[3-etoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida  
 polvo de color blanco:  
 pf. 122,0 - 122,6 °C  
 IR (KBr): 3242, 1614, 1518, 1502 cm<sup>-1</sup>.  
 EM (IEN+): m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>
- 10 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,94 (3H, s), 3,29-3,35 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 4,19 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,10 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, s a), 7,59 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 7,99(1H d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 463

- 15 **[0662]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida  
 MASA (IEN+): m/z = 492,1 (M+Na).  
 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,15 (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,53 - 3,57 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,11 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,78 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,0 Hz).
- 20 Hz).

Ejemplo 464

- 25 **[0663]** N-[2-(4-{3-(difluorometil)-1-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida  
 pf. 122,7 - 122,8 °C.  
 MASA (IEN+): m/z = 476,1 (M+Na).  
 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,4 g (3H, s), 3,03 (3H, s), 3,55 (2H, dt, J = 4,9, 6 Hz), 4,1 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,8 (1H, t, J = 6 Hz), 6,66 (1H, s), 6,76 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (4H, s).

30 Ejemplo 465

- [0664]** N-[4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil]metanosulfonamida  
 cristal.  
 pf: 125-126 °C
- 35 MASA (IEN+): 449,0 (M+Na).  
 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,74 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,74 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,7 Hz).

40 Ejemplo 466

- [0665]** N-[4-[3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil]metanosulfonamida  
 pf: 125,7 - 126,1 °C  
 MASA (IEN+): m/z = 431,0 (M+Na).
- 45 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,73 (1H, s a), 6,74 (1H, s), 6,77 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ejemplo 467

- 50 **[0666]** N-(2-{4-[3-ciclopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida  
 pf. 95-97 °C  
 EM (IEN+): m/z 429 (M+H)
- 55 RMN 1H (200 MHz, ): 0,70 - 0,78 (2H, m), 0,87 - 0,98 (2H, m), 1,87 - 1,99 (1H, m), 2,94 (3H, s), 3,20 - 3,52 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,99-4,05 (2H, m), 6,30 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,27 (1H, s a), 7,59 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 468

- 60 **[0667]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida  
 pf. 149,1 - 150,3 °C  
 Masa (IEN+): 499 (M+H)
- 65 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,43 - 1,74 (6H, m), 2,94 (3H, s), 3,25 - 3,39 (2H, m), 3,52 - 3,70 (2H, m), 3,77 - 3,92 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,99 - 4,06 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,27 (1H, s a)

Ejemplo 469

**[0668]** N-(2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida  
 pf. 158,8 - 159,1 °C

5 Masa (IEN+): m/z 500 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,43 - 1,74 (6H, m), 2,94 (3H, s), 3,22 - 3,40 (2H, m), 3,52 - 3,69 (2H, m), 3,75 - 3,91 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,00 - 4,07 (2H, m), 6,82 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,68 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz)

10 Ejemplo 470

**[0669]** N-etil-1-(4-metoxifenil)-N-metil-5-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etoxi}fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 pf. 106,0 - 106,3 °C

Masa (IEN+): m/z 47S (M+H)

15 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,08 - 1,22 (3H, m), 2,94 (3H, s), 2,97, 3,29 (3H, s), 3,28 - 3,35 (2H, m), 3,42 - 3,53, 3,67 - 3,79 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,99 - 4,06 (2H, m), 6,79 - 6,81 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 - 7,26 (4H, m), 7,28 (1H, s a)

Ejemplo 471

20

**[0670]** N-etil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-5-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etoxi}fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida  
 pf. 110-111 °C

Masa (IEN+): m/z 474 (M+H)

25 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,09 - 1,23 (3H, m), 2,94 (3H, s), 2,98, 3,28 (3H, s), 3,28 - 3,36 (2H, m), 3,42 - 3,55, 3,66 - 3,78 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,01 - 4,07 (2H, m), 6,83, 6,85 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,61 - 7,75 (1H, m), 8,14 - 8,16 (1H, m)

Ejemplo 472

30 **[0671]** N-(2-{4-[S-isobutiril-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

pf. 155,6 - 155,8 °C

EM (IEN+): m/z 459 (M+H)

35 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,94 (3H, s), 3,25 - 3,40 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,01 - 4,07 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,02 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,74 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 473

40 **[0672]** N-(2-{4-[3-(ciclopentiloxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

aceite

EM (IEN+): m/z 47S (M+H)

45 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,51 - 2,00 (8H, m), 2,94 (3H, s), 3,24 - 3,39 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4 - 4,06 (2H, m), 4,98 (1H, m), 6,07 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,58 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 474

**[0673]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

pf. 131,3 - 131,4 °C

50 EM (IEN+): m/z 48G (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,94 (3H, s), 3,25 - 3,39 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,99 - 4,05 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,22 (1H, s), 6,90 - 6,98 (4H, m), 7,11 - 7,18 (4H, m), 7,28 (1H, s a)

Ejemplo 475

55

**[0674]** N-(2-{4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

pf. 145,0 - 145,1 °C

EM (IEN+): m/z 468 (M+H)

60 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,93 (3H, s), 3,28 - 3,34 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,99 - 4,05 (2H, m), 4,44 (2H, dt, J = 3,5, 14,9 Hz), 6,15 (1H, s), 6,41 (1H, tt, J = 3,5, 54,6 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11 - 7,18 (4H, m), 7,27 (1H, s a)

Ejemplo 476

65 **[0675]** N-(2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

aceite



EM (IEN+): m/z 487 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,94 (3H, s), 3,29 - 3,35 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,00 - 4,06 (2H, m), 4,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,28 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, s a), 7,61 (1H, dd, J = 2,7,8,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,7 Hz)

5

Ejemplo 477

**[0676]** N-(2-{4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida sólido

10 EM (IEN+): m/z 469 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 3,03 (3H, s), 3,51 - 3,60 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,07 - 4,13 (2H, m), 4,46 (2H, dt, J = 4,2, 13,4 Hz), 4,76 (1H, t, J = 6 Hz), 5,95 (1H, s), 6,17 (1H, tt, J = 4,2, 55,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,8 Hz)

15 Ejemplo 478

**[0677]** N-(2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)-2-hidroxietanosulfonamida pf. 139,1 - 139,4 °C

EM (IEN+): m/z 452 (M+H)

20 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,18 - 3,35 (4H, m), 3,69 - 3,77 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,97 - 4,04 (2H, m), 4,90 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,69 (1H, s), 6,90 - 7,01 (4H, m), 7,14 - 7,26 (5H, m)

Ejemplo 479

25 **[0678]** N-(2-{4-[3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida aceite

Masa (IEN+): m/z 439 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 3,03 (3H, s), 3,51 - 3,60 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,08 - 4,14 (2H, m), 4,75 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,68 (1H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,76 (1H, t, J = 55 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,7 Hz)

30

Ejemplo 480

**[0679]** N-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

35 pf. 179,3 - 179,6 °C

EM (IEN+): m/z 469 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,42 - 1,72 (6H, m), 2,85 (3H, s), 3,52 - 3,69 (2H, m), 3,75 - 3,92 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,85 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,21 - 7,35 (6H, m), 7,58 (1H, s a)

40 Ejemplo 481

**[0680]** N-etil-1-(4-metoxifenil)-N-metil-5-(4-[(metilsulfonil)amino]metil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

pf. 149,8 - 150,8 °C

EM (IEN+): m/z 443 (M+H)

45 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,09 - 1,21 (3H, m), 2,86 (3H, s), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,90 - 3,78 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,13 - 4,17 (2H, m), 6,86, 6,88 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 7,21 - 7,35 (6H, m), 7,58 (1H, s a)

Ejemplo 482

50 **[0681]** N-{4-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

pf. 130,9 - 131,0 °C

EM (IEN+): m/z 400 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,84 (3H, s), 2,96 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,14 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 - 7,21 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,56 (1H, s a)

55

Ejemplo 483

**[0682]** N-{4-[3-isobutiril-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

pf. 155,8 - 155,9 °C

60 EM (IEN+): m/z 428 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, ): 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,86 (3H, s), 3,68 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,15 (2H, s), 7,00 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,06 (1H, s), 7,22 - 7,35 (6H, m), 7,58 (1H, s)

Ejemplo 484

65

**[0683]** N-{9-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

pf. 182,6 - 182,9 °C

EM (IEN+): m/z 470 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,42 - 1,72 (6H, m), 2,86 (3H, s), 3,53 - 3,69 (2H, m), 3,75 - 3,9 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,89 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,59 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 485

**[0684]** N-etil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-5-(4-[(metilsulfonil)amino]metil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

10 polvo de color blanco

EM (IEN+): m/z 444 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,09 - 1,23 (3H, m), 2,86 (3H, s), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,49, 3,72 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,87 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,88 - 6,93 (2H, m), 7,28 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,56 (1H, s a), 7,65 - 7,74 (1H, m), 8,13 - 8,14 (1H, m)

15

Ejemplo 486

**[0685]** N-{4-[3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

aceite

20 EM (IEN+): m/z 401 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 1,34 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,86 (3H, s), 3,03 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,28 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,19 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,34 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,7 Hz)

25 Ejemplo 487

**[0686]** N-{4-[3-isobutiril-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

pf. 160,8 - 161,2 °C

EM (IEN+): m/z 429 (M+H)

30 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,86 (3H, s), 3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,16 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,59 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 488

35

**[0687]** N-{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

pf. 94,0 - 94,3 °C

EM (IEN+): m/z 388 (M+H)

40 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,85 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,14 (2H, s), 6,12 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, s)

Ejemplo 489

**[0688]** N-{4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

45 amorfo

EM (IEN+): m/z 416 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,32 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,85 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,77 (1H, m), 6,07 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, s a)

50

Ejemplo 490

**[0689]** N-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

pf. 130-131 °C

55 Masa (IEN+): 457 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 2,92 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,54 - 4,71 (1H, m), 9,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,04 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,7 Hz)

60

Ejemplo 491**[0690]** N-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

pf. 68,3 - 69,3 °C

5 Masa (IEN+): 392 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,85 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,14 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 - 7,24 (4H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, s)

Ejemplo 492

10

**[0691]** N-{4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida

aceite

Masa (IEN+): 393 (M+H)

15 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,86 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,82 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, s a), 7,69 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,1 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 493**[0692]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida

20 pf. 165,0 - 166,0 °C

EM (IEN+): m/z 434 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,51 (3H, s), 2,94 (3H, s), 3,27 - 3,36 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,99 - 4,05 (2H, m), 6,56 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J = 5,8 Hz)

25

Ejemplo 494**[0693]** N-(2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)bencenosulfonamida

polvo amorfo

30 Masa (IEN+): 503 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d6, d): 2,64 - 2,72 (2H, m), 2,91 - 3,02 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03-7,21 (5H, m), 7,56-7,80 (7H, m), 8,18 (1H, d, J = 2, 6 Hz)

Ejemplo 495

35

**[0694]** N-metoxi-1-{4-metoxifenil}-N-metil-5-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

aceite

Masa (IEN+): m/z 459 (M+H)

40 RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 2,84 - 2,91 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3, 35 - 3,46 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,26 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6, 86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, s), 7,12 - 7,29 (6H, m)

Ejemplo 496**[0695]** N-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-5-(4-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

45 aceite

Masa (IEN+): m/z 460 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 2,80 - 2,93 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3, 36 - 3,47 (2H, m), 3,50 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,28 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, s), 7,20 (4H, s), 7,56 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,7 Hz)

50

Ejemplo 497

**[0696]** Se añadió isocianato de trimetilsililo (73,8 µl) a una solución de diclorhidrato de (2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina (115,4 mg) y Et3N (114 µl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre AcOEt y HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante MeOH al 10%/CHCl3. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl3 y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en AcOEt-IPE para dar N-(2-{4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea (40,1 mg) en forma de un polvo de color blanco.

polvo de color blanco: pf. 94-98 °C

IR (KBr): 3435, 3388, 3344, 3333, 1657, 1631, 1610, 1577, 1572, 1562, 1552, 1502 cm<sup>-1</sup>.

65 RMN 1H (DMSO-d6) δ 2,10 (3H, s), 3,28-3,27 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3, 91-3, 97 (2H, m), 5,15 (1H, s a), 5,53 (2H, s), 5,62 (1H, s a), 6,16 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,84 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz)

**[0697]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 497.

5 Ejemplo 498

**[0698]** N-(2-{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea  
 pf. 108-111 °C

IR (KBr): 3388, 3342, 1657, 1631, 1612, 1593, 1577, 1562, 1522 cm<sup>-1</sup>.

10 Masa (IEN+): 383 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 3,54-3,62 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,98-4,04 (2H, m), 4,44 (2H, s), 5,03 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,88 (1H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,9 Hz)

15 Ejemplo 499

**[0699]** N-(2-{4-[3-etoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

polvo de color blanco: pf. 154,2 - 154,4 °C

IR (KBr): 3398, 3332, 1658, 1631, 1612, 1566, 1518 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 397 (M+H)<sup>+</sup>

20 RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,27-3,34 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,89-3,96 (2H, m), 4,17 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,53 (2H, s), 6,03 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,10-7,15 (4H, m)

Ejemplo 501 (no incluido)

25

**[0700]** Una solución de 5-[4-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]-oxi]etoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,3 g) en THF (3 ml) se añadió gota a gota a una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se vertió en una mezcla de hielo picado y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con AcOEt.

30 La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 2-[5-[4-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propanol (0,27 g) en forma de un aceite.

EM (IEN+): m/z 483 (M+H)

35 RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,65 (6H, s), 3,81 (3H, s), 3,94-3,97 (2H, m), 4,01-4,04 (2H, m), 6,35 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz)

**[0701]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 501.

40

Ejemplo 502

**[0702]** N-(2-{4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

polvo de color blanco: pf. 147-152 °C

45 IR (KBr): 3333, 3271, 2976, 1676, 1664, 1658, 1612, 1547, 1537, 1516, 1502 cm<sup>-1</sup>.

EM (IEN+): m/z 411 (M+H)

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,48 (6H, s), 3,22-3,40 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,90-3,96 (2H, m), 4,98 (1H, s), 5,52 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,49 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz)

50

Ejemplo 503

**[0703]** {4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *tert*-butilo

polvo

55 EM (IEN+): m/z 438 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (9H, s), 1,49 (6H, s), 3,76 (3H, s), 9,11 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,01 (1H, s), 6,54 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (4H, s a); 7,4 (1H, t, J = 6,1 Hz)

Ejemplo 504

60

**[0704]** {4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *tert*-butilo

polvo

EM (IEN+): m/z 439 (M+H)

65 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (9H, s), 1,49 (6H, s), 3,85 (3H, s), 4,12 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,05 (1H, s), 6,59 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (4H, s), 7,40 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 505 (no incluido)

- [0705]** Una solución de 2-[5-[4-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-propanol (180 mg) en DMF (2 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro sódico, dispersión al 60% en aceite mineral, (17 mg) en DMF (1 ml) con refrigeración en un baño de hielo. Después de 10 minutos, se añadió yodometano (63,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más cantidad de yodometano hasta que se consumió todo el material de partida. La reacción se interrumpió añadiendo cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo.
- La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt/n-hexano, cuya polaridad se cambió gradualmente del 20% al 80%, para dar 5-[4-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)fenil]-3-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (32,2 mg) en forma de un aceite.
- Masa (IEN+): 497 (M+H)
- RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,58 (3H, s), 1,63 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,93-4,04 (4H, m), 6,42 (1H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9,0 Hz)

Ejemplo 506 (no incluido)

- [0706]** Una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF (0,24 ml) se añadió a una solución de 5-[4-(2-[[*tert*-butil-(dimetil)silil]oxi]etoxi)fenil]-3-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol (98 mg) en THF (2 ml) con refrigeración en baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante AcOEt al 50%/n-hexano. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó al vacío para dar 2-[4-[3-(1-metoxi-1-metiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]etanol (66 mg) en forma de un aceite.
- IR (puro): 3423, 3398, 3371, 2976, 2935, 1647, 1612, 1566, 1549, 1512 cm<sup>-1</sup>.
- EM (IEN+): m/z 383 (M+H)
- RMN 1H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60 (3H, s), 1,63 (3H, s), 2,03 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,22 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,91-4,00 (2H, m), 4,05-4,10 (2H, m), 6,43 (1H, s), 6,83 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Ejemplo 507

- [0707]** Una solución 4 M de HCl en dioxano (2 ml) se añadió a una solución de 5-(4-{2-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (300 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) con refrigeración en un baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml), se añadieron Et<sub>3</sub>N (189 mg) e isocianato de trimetilsililo (108 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La agitación se continuó durante 4 horas más, añadiendo más cantidad de isocianato de trimetilsililo y Et<sub>3</sub>N para consumir todo el material de partida. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Los cristales residuales se suspendieron en acetato de etilo caliente, se enfriaron con agitación, se recogieron y se lavaron con acetato de etilo para dar 5-(4-{2-[[aminocarbonil]amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (217 mg) en forma de un polvo de color blanco. EM (IEN+): m/z 425 (M+H)
- RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,27-3,36 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,90-3,96 (2H, m), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,52 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, s), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Ejemplo 508

- [0708]** Se añadió NaOH 1 M (5 ml) a una solución de 5-(4-{2-[[aminocarbonil]amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,75 g) en THF (15 ml) y MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O y se acidificó con HCl 1 M. Se recogieron precipitados de color blanco y se lavaron sucesivamente con H<sub>2</sub>O e IPE para dar ácido 5-(4-{2-[[aminocarbonil]amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,58 g) en forma de un polvo de color blanco.
- EM (IEN+): m/z 397 (M+H)
- RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,15-3,55 (2H, m), 3,90-3,97 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,89-7,03 (5H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,9 Hz)

- [0709]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 508.

Ejemplo 509

**[0710]** ácido 5-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico  
polvo de color blanco

5 EM (IEN+): m/z 424(M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,38 (9H, s), 3,79 (3H, s), 4,11 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,01 (1H, s), 7,20 (4H, s a), 7,25 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, t, J = 6,1 Hz), 12,92 (1H, s a)

Ejemplo 510

10

**[0711]** ácido 5-(4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)fenil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-carboxílico  
polvo

EM (IEN+): m/z 425 (M+H)

15 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (9H, s), 3,95 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,9 (1H, s a), 6,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, s), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 511

20 **[0712]** Una mezcla de ácido 5-(4-{2-[(aminocarbonil)amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (1,56 g), difenilfosforil azida (1,62 g) y Et<sub>3</sub>N (597 mg) en t-butanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica combinada se lavó dos veces con HCl 1 M, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

25 cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para dar [5-(4-{2-[(aminocarbonil)amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]carbamato de *tert*-butilo (519 mg) en forma de un polvo amorfo.  
EM (IEN+): m/z 468 (M+H)  
RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (9H, s), 3,27-3,36 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,90-3,96 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,55 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (4H, d, J = 8,9 Hz), 9,74 (1H, s)

30

Ejemplo 512

**[0713]** Una solución 4 M de HCl en dioxano (3 ml) se añadió a una solución de [5-(4-{2-[(aminocarbonil)amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]carbamato de *tert*-butilo (478 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre CHCl<sub>3</sub> y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase ac. se extrajo de nuevo con CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se eluyó con CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH acuoso al 28% = 10:1:0,1 para dar N-(2-{4-[3-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea (244,6 mg) en forma de un polvo

40

EM (IEN+): m/z 368 (M+H)

IR (puro): 3400, 3388, 3342, 3330, 1658, 1651, 1643, 1612, 1579, 1562, 1554, 1520 cm<sup>-1</sup>.

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,27-3,37 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,89-3,95 (2H, m), 4,83 (2H, s), 5,52 (2H, s), 5,73 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,85-6,92 (4H, m), 7,03-7,12 (4H, m)

45

Ejemplo 513

**[0714]** Se añadieron solución acuosa al 37% de formaldehído (0,23 ml) y cianoborohidruro sódico (53 mg) a una solución de N-(2-{4-[3-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea (103,1 mg) en MeOH (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron una solución acuosa al 37% de formaldehído (0,23 ml) y cianoborohidruro sódico (53 mg) a la mezcla y la mezcla iónica reactiva se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice

55

desarrollada mediante CHCl<sub>3</sub>:MeOH:NH<sub>4</sub>OH acuoso al 28% = 100:10:1. El gel de sílice separado se extrajo con el mismo disolvente y el disolvente se evaporó al vacío para dar N-(2-{4-[3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea (59,9 mg) en forma de un polvo amorfo.  
EM (IEN+): m/z 396 (M+H)

60

RMN 1H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,81 (6H, s), 3,27-3,36 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89-3,96 (2H, m), 5,52 (2H, s), 5,78 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,87-6,92 (4H, m), 7,05-7,15 (4H, m)

Ejemplo 530 (no incluido)

**[0715]** Se añadieron 308 mg de azodicarboxilato de dietilo a una solución de 415 mg de N'-[5-[4-(hidroxi)-fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N-dimetilurea, 380 mg de N-(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo y 463 mg de trifetilfosfina en 5 ml de THF. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío. A una solución del residuo en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se le añadió una solución 4 M de HCl en 5 ml de dioxano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y HCl 1 M. La fase acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt y se concentró al vacío. El H<sub>2</sub>O restante se evaporó azeotrópicamente con tolueno para dar 580 mg de clorhidrato de N'-[5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N-dimetilurea en forma de un polvo amorfo.

Masa (IEN+): 396 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,91 (6H, s), 3,15-3,24 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,14-4,21 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,20 (2H, s a), 9,04 (1H, s)

**[0716]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 530.

Ejemplo 531 (no incluido)

**[0717]** clorhidrato de N-[5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N',N'-trimetilurea amorfo

Masa (IEN+): 410(M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,79 (6H, s), 3,13 (3H, s), 3,14-3,24 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,15-4,20 (2H, m), 6,27 (1H, s), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,24 (2H, s a)

Ejemplo 532 (no incluido)

**[0718]** clorhidrato de 2-[[5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]-N,N-dimetilacetamida amorfo

EM (IEN+): m/z 411 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,84 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,14-3,24 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,14-4,20 (2H, m), 4,88 (2H, s), 6,09 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07-7,29 (4H, m), 8,21 (2H, s a)

Ejemplo 533

**[0719]** Una solución de cianato potásico (64,9 mg) en H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se añadió a una solución de clorhidrato de N'-[5-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N-dimetilurea (172,8 mg) y acetato sódico (65,6 mg) en una mezcla de DMF (1,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O, se repartió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo de nuevo con AcOEt, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub>. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en AcOEt-IPE para dar N'-[5-(4-{2-[(aminocarbonil)-amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N-dimetilurea (87,0 mg) en forma de un polvo.

pf. 193-196 °C

IR (KBr): 3437, 3421, 1660, 1649, 1620, 1612, 1581, 1562, 1554, 1529, 1512 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 439 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,91 (6H, s), 3,27-3,34 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,53 (2H, s), 6,16 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,62 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 9,02 (1H, s)

**[0720]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 533.

Ejemplo 534

**[0721]** N-[5-(4-{2-[(aminocarbonil)amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N,N',N'-trimetilurea

60 polvo: pf. 158,6 - 159,0 °C

IR (KBr): 3,433, 3369, 1687, 1658, 1643, 1612, 1514, 1500 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 453 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,79 (6H, s), 3,12 (3H, s), 3,27-3,34 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,53 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,25 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Ejemplo 535

**[0722]** N-(2-{4-[3-(2-metoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea  
polvo de color blanco: pf. 131-132 °C

5 IR (KBr): 3435, 3429, 3388, 3350, 1658, 1612, 1562, 1554, 1518 cm<sup>-1</sup>.

MASA (ID de muestra cox022116) (IEN+): 427 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,28-3,38 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,62-3,68 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,89-3,96 (2H, m), 4,21-4,27 (2H, m), 5,53 (2H, s), 6,05 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5, 7 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,10-7,15 (4H, m)

10

Ejemplo 536

**[0723]** N-(2-{4-[3-(2-etoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea  
polvo de color blanco:

15 pf. 124,1 - 124,2 °C

IR (KBr): 3388, 3379, 3340, 1657, 1643, 1612, 1562, 1554, 1518 cm<sup>-1</sup>.

Masa (IEN+): 441 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,27-3,36 (2H, m), 3,49 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,66-3,71 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,89-3,96 (2H, m), 4,21-4,26 (2H, m), 5,53 (2H, s), 6,06 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,10-7,15 (4H, m)

20

Ejemplo 537

**[0724]** 2-[[5-(4-{2-[(aminocarbonil)amino]etoxi}fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]oxi]-N,N-dimetilacetamida

25 polo de color blanco: pf. 223-227 °C

IR (KBr): 3402, 3332, 3201, 3194, 2925, 1664, 1612, 1518, 1502 cm<sup>-1</sup>.

EM (IEN+): m/z 454 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 2,84 (3H, s), 2,97 (3H, s), 3,27-3,35 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,89-3,96 (2H, m), 4,87 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,07 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6, 91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz)

30

Ejemplo 538

**[0725]** N-(2-{4-[3-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

35 polvo de color blanco: pf. 192,6 - 192,7 °C

IR (KBr): 3390, 3352, 3311, 3305, 1657, 1610, 1583, 1568, 1525, 1502 cm<sup>-1</sup>.

EM (IEN+): m/z 384 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,27-3,36 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,91-3,97 (2H, m), 5,53 (2H, s), 6,11 (1H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,6,8,7 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,6 Hz)

40

Ejemplo 539

**[0726]** N-(2-{4-[3-etoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

45 polvo de color blanco: pf. 133-138 °C

IR (KBr): 3350, 1657, 1643, 1612, 1579, 1562, 1554, 1518, 1500 cm<sup>-1</sup>;

EM (IEN+): m/z 398 (M+H)+

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,28-3,35 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,91-3,97 (2H, m), 4,19 (2H, c, J = 7,0 Hz), 5,53 (2H, s), 6,09 (1H, s), 6,16 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,7 Hz)

50

Ejemplo 540

**[0727]** N-(2-{4-[3-ciclopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

55 pf. 94-96 °C

EM (IEN+): m/z 394 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 0,72 - 0,78 (2H, m), 0, 87 - 0,95 (2H, m), 1,87 - 2,01 (1H, m), 3,23 - 3,42 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,90 - 3,97 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,12 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,30 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,7 Hz)

60

Ejemplo 541

**[0728]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

pf. 152,0 - 152,2 °C

65 Masa (IEN+): 464 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,42 - 1,73 (6H, m), 3, 27 - 3,36 (2H, m), 3,53 - 3,67 (2H, m), 3,73 - 3,96 (2H, m),



3,78 (3H, s), 3,90 - 3,97 (2H, m), 5,51 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,77 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz)

Ejemplo 542

5

**[0729]** N-(2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

pf. 164-167 °C

Masa (IEN+): 465 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,42 - 1,73 (6H, m), 3,22 - 3,40 (2H, m), 3,52 - 3,70 (2H, m), 3,75 - 3,95 (2H, m),  
10 3,87 (3H, s), 3,92 - 3,98 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,81 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 543

15 **[0730]** 5-(4-{2-[(aminocarbonil)amino]etoxi}fenil)-N-etil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

pf. 196,3 - 146,7 °C

EM (IEN+): m/z 439 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,09 - 1,23 (3H, m), 2,98, 3,28 (3H, s), 3,28 - 3,37 (2H, m), 3,40 - 3,53, 3,63 - 3,77  
(2H, m), 3,87 (3H, s), 3,92 - 3,98 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,82, 6,85 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 9,0  
20 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 - 7,73 (1H, m), 8,14 - 8,16 (1H, m)

Ejemplo 544

**[0731]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

25 pf. 130-132 °C

EM (IEN+): m/z 451 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,27 - 3,33 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,90 - 3,96 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,90  
(1H, d, J = 9,0 Hz), 5,52 (2H, s), 6,14 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,21 (1H, s), 6,89 - 6,98 (4H, m), 7,12 - 7,18 (4H, m)

30 Ejemplo 545

**[0732]** N-(2-{4-[S-(2,2-difluoroetoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

pf. 138,6 - 139,1 °C

EM (IEN+): m/z 452 (M+H)

35 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,27 - 3,36 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,90 - 3,96 (2H, m), 4,44 (2H, dt, J = 3,5, 14,9 Hz),  
5,52 (2H, s), 6,11 - 6,17 (1H, m), 6,15 (1H, s), 6,41 (1H, tt, J = 3,5, 54,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,93 (2H, d, J =  
8,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz)

Ejemplo 546

40

**[0733]** N-(2-{4-[1-(G-metoxi-S-piridinil)-S-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

pf. 134,8 - 134,9 °C

EM (IEN+): m/z 452 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, ): 3,24-3,39 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,91 - 3,98 (2H, m), 4,83 (1H, d, J = 9 Hz), 4,92 (1H, d, J = 9  
45 Hz), 5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,27 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d,  
J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 547

50 **[0734]** N-(2-{4-[S-(2,2-difluoroetoxi)-1-(G-metoxi-S-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea

pf. 146,9-147,3 °C

EM (IEN+): m/z 454 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,23 - 3,40 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,91 - 3,97 (2H, m), 4,45 (2H, dt, J = 3,5, 14,9 Hz),  
5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,21 (1H, s), 6,42 (1H, tt, J = 3,5, 54,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (2H, d,  
55 J = 8,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,8 Hz)

Ejemplo 548

**[0735]** 5-(4-{[(aminocarbonil)amino]metil}fenil)-N-etil-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

60 pf. 184,7 - 185,1 °C

EM (IEN+): m/z 408 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,09 - 1,22 (3H, m), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,41 - 3,78 (2H, m), 3,78 (3H, s), 4,16 (2H, d,  
J = 6,0 Hz), 5,54 (2H, s), 6,44 (1H, t, J = 6Hz), 6,84, 6,86 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,2 - 7,27 (6H, m)

65

Ejemplo 549

**[0736]** N-{4-[3-isopropil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea  
polvo amorfo

5 EM (IEN+): m/z 365 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,27 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,95 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,53 (2H, s), 6,42 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,44 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 - 7,22 (6H, m)

Ejemplo 550

10

**[0737]** N-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea  
pf. 178,9 - 178,9 °C

EM (IEN+): m/z 455 (M+H)

15 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 1,47 - 1,70 (6H, m), 3,55 - 3,66 (2H, m), 3,78 - 3,89 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,17 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,55 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,86 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (4H, s), 7,70 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 551

20 **[0738]** 5-(4-[[aminocarbonil]amino]metil)fenil-N-etil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida  
pf. 172,6 - 172,8 °C

EM (IEN+): m/z 409 (M+H)

25 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 1,13, 1,19 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,48, 3,72 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,87 (3H, s), 4,18 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,55 (2H, s), 4,45 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,87 - 6,93 (2H, m), 7,24 (4H, s), 7,67 - 7,73 (1H, m), 8,14 - 8,16 (1H, m)

Ejemplo 552

30 **[0739]** N-{4-[3-isopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea  
pf. 139-144 °C

EM (IEN+): m/z 366 (M+H)

35 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,27 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,97 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,17 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,53 (2H, s), 6,43 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,50 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 - 7,26 (9H, m), 7,62 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 553

40 **[0740]** N-{9-[3-isobutiril-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea  
pf. 157,0 - 157,3 °C

EM (IEN+): m/z 394 (M+H)

45 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,17 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,54 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (1H, s), 7,25 (4H, s), 7,76 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 554

**[0741]** N-{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea  
pf. 206,0 - 260,9 °C

EM (IEN+): m/z 353 (M+H)

50 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,53 (2H, s), 6,09 (1H, s), 6,42 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,12 - 7,23 (6H, m)

Ejemplo 555

55 **[0742]** N-{4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea  
sólido

EM (IEN+) m/z 381 (M+H)

60 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,31 (6H, d, J = 6,1 Hz), 3,76 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,76 (1H, m), 5,53 (2H, s), 6,04 (1H, s), 6,43 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 - 7,22 (6H, m)

Ejemplo 556

**[0743]** N-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea  
pf. 125,5 - 126,2 °C

65 Masa (IEN+): 357 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,54 (2H, s), 6,43 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,73 (1H,

s), 6,97 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,14 - 7,24 (6H, m)

Ejemplo 557

- 5 **[0744]** N-{4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea  
 pf. 111 - 115 °C  
 Masa (IEN+): 358 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,87 (3H, s), 4,17 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,54 (2H, s), 6,44 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,79 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = .8 Hz), 7,23 (4H, s), 7,69 (1H, dd, J = 2,7 ,8,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz)

10

Ejemplo 558

- [0745]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etil)urea  
 polvo amorfo  
 15 EM (IEN+): m/z 367 (M+H)  
 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 2,02 (3H, s), 3,32 - 3,36 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,92 - 3,96 (2H, m), 5,51 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, s)

20 Ejemplo 559

- [0746]** N-(2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea  
 polvo  
 EM (IEN+): m/z 368 (M+H)  
 25 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6): 2,03 (3H, s), 3, 31 - 3,36 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,94 - 3,98 (2H, m), 5,51 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 7, 62 (1H, s), 7, 98 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 560

30

- [0747]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea  
 pf. 141,2 - 142,2 °C  
 EM (IEN+): m/z 399 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,50 (3H, s), 3, 27 - 3,36 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,90 - 3,96 (2H, m), 5,52 (2H, s), 6,14  
 35 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,56 (1H, s), 6,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,8 Hz)

Ejemplo 561

- 40 **[0748]** N-(2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)urea  
 pf. 205 - 206 °C  
 EM (IEN+): m/z 406 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 2,64 -2,72 (2H, m), 3,13 - 3,24 (2H, m), 3,88 (3H, s), 5,42 (2H, s), 5,95 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (1H, s), 7,24 (4H, s), 7,75 (1H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,8 Hz)

45

Ejemplo 562

- [0749]** 5-(4-{2-[(aminocarbonil)amino]etil}fenil)-N-metoxi-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida  
 aceite  
 50 EM (IEN+): m/z 243 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 2,75 - 2,82 (2H, m), 3,34 - 3,45 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,46 (2H, s), 4,92 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (1H, s), 7,11 (4H, s), 7,15 (2H, d, J = 9,0 Hz)

Ejemplo 563

55

- [0750]** 5-(4-{2-[(aminocarbonil)amino]etil}fenil)-N-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida  
 aceite  
 EM (IEN+): m/z 425 (M+H)  
 RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 2,78 - 2,86 (2H, m), 3,39 - 3,49 (2H, m), 3,49 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,39  
 60 (2H, s) 4,70 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,80 (1H, s), 7,12-7,23 (4H, m), 7,56 (1H, dd, J = 2,7 , 8,9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 565 (no incluido)

**[0751]** Una mezcla de 111 mg de N-(2-{4-[3-amino-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea, 64 mg de cloruro de litio y 81,2 mg de cloruro de sobre (II) en 2 ml de acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadieron 62,3 mg nitrito de isoamilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, H<sub>2</sub>O y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 10%. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se cristalizó en AcOEt/IPE para dar 31,1 mg de N-(2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea en forma de un polvo de color blanco. pf. 140-142 °C  
MASA (E5I+): 386 (M+H) +  
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 3,27-3,34 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,93 (2H, t, J = 5,5 Hz), 5,52 (2H, s), 6,15 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,68 (1H, s), 6,92 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9,0 Hz)

Ejemplo 566

**[0752]** Se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (0,17 ml) a una suspensión de 3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol (215,6 mg), N-(2-hidroxietil)carbamato de *tert*-butilo (352 mg) y trifenilfosfina (286 mg) en THF (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadieron trifenilfosfina (19,1 mg) y azodicarboxilato de dietilo (11,5 µl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 30% para dar (2-{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *tert*-butilo (319 mg) en forma de un aceite.  
Masa (IEN+): 440 (M+H)+  
RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,45 (9H, s), 3,47-3,56 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,96-4,03 (2H, m), 3,97 (3H, s), 4,96 (1H, s a), 5,87 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,09-7,20 (4H, m)

**[0753]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 566.

Ejemplo 567

**[0754]** (2-{4-[3-isobutoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *tert*-butilo polvo de color blanco  
Masa (IEN+): 482 (M+H)+  
RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,03 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,45 (9H, s), 2,11 (1H, m), 3,48-3,57 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,97-4,03 (2H, m), 4,97 (1H, a), 5,88 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,09-7,19 (4H, m)

Ejemplo 568

**[0755]** (2-{4-[3-(2-metoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *tert*-butilo sólido  
Masa (IEN+): 484 (M+H)+  
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,37 (9H, s), 3,22-3,32 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,62-3,67 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,91-3,97 (2H, m), 4,21-4,27 (2H, m), 6,09 (1H, s), 6,86-6,99 (5H, m), 7,10-7,15 (4H, m)

Ejemplo 569

**[0756]** (2-{4-[3-(2-etoxietoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *tert*-butilo aceite  
Masa (IEN+): 498 (M+H)+  
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,09-1,21 (3H, solapamiento), 1,37 (9H, s), 3,25-3,34 (2H, m), 3,66-3,71 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,90-4,15 (4H, m), 4,21-4,26 (2H, m), 6,06 (1H, s), 6,86-6,96 (4H, m), 7,01 (1H, m), 7,12 (4H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo 570

**[0757]** (2-{4-[3-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *tert*-butilo polvo  
EM (IEN+): m/z 441 (M+H)+  
RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,45 (9H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,98-4,03 (2H, m), 4,99 (1H, a), 5,90 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,5 Hz)

Ejemplo 571

**[0758]** (2-{4-[3-etoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo

5 polvo de color blanco

EM (IEN+): m/z 455 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,33 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1, 37 (9H, s) 3,22-3,33 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 4,19 (2H, c), 6,08 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 2,7,8,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,7 Hz)

10

Ejemplo 572

**[0759]** [2-(4-[3-(difluorometil)-1-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo

MASA (IEN+): m/z = 498,2 (M+Na).

15 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 2,49 (3H, s), 3,54 (2H, c, J = 5,1 Hz), 4,02 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,98 (1H, s a), 6,66 (1H, s) 6,76 (1H, t, J = 5,5, 1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,2 (4H, s).

Ejemplo 573

20 **[0760]** (2-{4-[3-ciclopropil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo  
aceite

EM (ESI+): m/z 451 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0, 77 - 0,86 (2H, m), 0,93 - 1,04 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,96 - 2,09 (1H, m), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,97 - 4,03 (2H, m), 4,97 (1H, s a), 6,10 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,7 Hz)

25

Ejemplo 574

**[0761]** (2-{4-[3-(ciclopentiloxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo  
aceite

30

EM (IEN+): m/z 494 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 1,5 - 1, 99 ( 8H, m), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,98 - 4,04 (2H, m), 4,92 -5,05 (2H, m), 5,88 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 2,7 8,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz)

35

Ejemplo 575

**[0762]** (2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo  
aceite

40

EM (IEN+): m/z 508 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,97 - 4,03 (2H, m), 4,62 (1H, d, J 8,5 Hz), 4,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,95 (1H, s a), 5,95 (1H, s), 6,77 - 6,86 (4H, m), 7,08 - 7,18 (4H, m)

Ejemplo 576

45

**[0763]** (2-{4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo  
aceite

EM (IEN+): m/z 490 (M+H)

50 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,97 - 4,03 (2H, m), 4,46 (2H, dt, J = 4,3, 13,4 Hz), 4,96 (1H, s a), 5,91 (1H, s), 6,17 (1H, tt, J = 4,3, 55,5 Hz), 6, 77 - 6,88 (4H, m), 7,09 - 7,18 (4H, m)

Ejemplo 577

**[0764]** (2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)-carbamato de *terc*-butilo  
aceite

55

EM (IEN+): m/z 509 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3, 98 - 4,04 (2H, m), 4,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,96 (1H, s a), 5,97 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz)

60

Ejemplo 578

**[0765]** (2-{4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)-carbamato de *terc*-butilo  
sólido

65

EM (IEN+): m/z 513 (M+Na)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,98 - 4,04 (2H, m), 4,46 (2H, dt, J = 4,2

13,4 Hz), 4,96 (1H, s a), 5,94 (1H, s), 6, 16 (1H, tt, J = 4,2, 55,5 Hz), 6, 71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,3 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 579

- 5 **[0766]** (2-{4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo  
aceite  
EM (IEN+): m/z 424 (M+H)  
RMN 1H a 200 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>, d): 1,37 (9H, s), 2,01 (3H, s), 3,23-3,33 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,92-3,98 (2H, m),  
10 6,86-6,95 (4H, m), 7,05-7,12 (4H, m), 7,55 (1H, s)

Ejemplo 580

- 15 **[0767]** (2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-4-metil-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo  
aceite  
EM (IEN+): m/z 425 (M+H)  
RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,42 (9H, s), 2, 09 (3H, s), 3,52 - 3,57 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,01 - 4,04 (2H, m), 4,98  
(1H, s a), 6,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz),  
20 7,58 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 581

- [0768]** (2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo  
aceite  
25 Masa (IEN+): m/z 456 (M+H)  
RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 2,58 (3H, s), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,97 - 4,03 (2H, m), 4,96  
(1H, m), 6,36 (1H, s), 6,77 - 6,86 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,2 (2H, d, J = 9,0 Hz)

Ejemplo 582

- 30 **[0769]** A una solución de clorhidrato de (2-{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina (150 mg)  
y trietilamina (121 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (113 mg). La mezcla se  
agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más cantidad de trietilamina (92 mg) y se continuó  
agitando a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre  
35 AcOEt y HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución  
acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó  
por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 50% para dar 1,1,1-trifluoro-N-(2-  
{4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)metanosulfonamida (109 mg) en forma de un aceite.  
IR (puro): 2960, 1612, 1522 cm<sup>-1</sup>. Masa (IEN+): 472 (M+H)+  
40 RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 3,60-3,73 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4, 06-4,12 (2H, m), 5,45 (1H, s a), 5,89  
(1H, s), 6,70-6,87 (4H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz)

Ejemplo 585

- 45 **[0770]** A una solución de 4-[3-etoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenol (515,5 mg) en DMF (5 ml) se añadió  
hidruro sódico dispersión al 60% en aceite mineral (79,7 mg) a 3 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente  
durante 40 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (558  
mg) en DMF (2 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada  
con hielo y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se  
50 secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en AcOEt, se recogió y se lavó con  
IPE para dar un 1<sup>er</sup> cultivo de (2-{4-[3-etoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo (344  
mg) en forma de un polvo de color blanco. El licor madre se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en  
columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/CHCl<sub>3</sub> = 10% para dar un 2<sup>o</sup> cultivo de (2-{4-[3-etoxi-1-(4-  
metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo (218 mg) en forma de un polvo.  
55 Masa (IEN+): 454 (M+H) +  
RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,42 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,97-4,03 (2H,  
m), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,87 (1H, s), 6,79 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,00-7,19 (4H, m)

Ejemplo 602 (no incluido)

- 60 **[0771]** Una mezcla de Pd al 10%-C al 50% de humedad (100 mg) y 5-(4-cianofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-  
carboxilato de etilo (1 g) en THF (10 ml), MeOH (5 ml) y HCl 1 M (2,9 ml) se hidrogenó en 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura  
ambiente durante 6,5 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de un lecho de Celite, el lecho se lavó  
con MeOH. El filtrado y los lavados combinados se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOH y se  
65 concentró al vacío. El residuo se cristalizó en AcOEt para dar 5-[4-(aminometil)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-  
carboxilato de etilo clorhidrato (984 mg) en forma de un polvo.

EM (IEN+): m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H (DMSO-d6) 8 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,80 (3H, s), 4,01 (2H, s), 4,33 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,14 (1H, s), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,30 (2H, s a)

- 5 **[0772]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 602.

Ejemplo 603 (no incluido)

- 10 **[0773]** 5-[4-(aminometil)fenil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo diclorhidrato  
polvo

EM (IEN+): m/z 353 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,88 (3H, s), 3,97 - 4,06 (2H, m), 4,34 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz),

- 15 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,47 (2H, s a)

Ejemplo 604 (no incluido)

- 20 **[0774]** clorhidrato de {4-[3-metoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-bencil}amina  
aceite

EM (IEN+): m/z 310 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,76 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,91 - 4,26 (2H, m), 6,16 (1H, s) 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,41 (2H, s a)

- 25 Ejemplo 605 (no incluido)

- [0775]** clorhidrato de {4-[3-isopropoxi-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}amina  
polvo

EM (IEN+): m/z 338 (M+H)

- 30 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,32 (6H, d, J = 6,2 Hz), 3,76 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,77 (1H, m), 6,11 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,25 (2H, d; J = 8,2 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,31 (2H, s a)

Ejemplo 606

- 35 **[0776]** Se añadieron sucesivamente Et3N (326 mg) y después una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (594 mg) en CH2Cl2 (3 ml) a una suspensión de 5-[4-(aminometil)fenil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo clorhidrato (960 mg) en CH2Cl2 (9 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en AcOEt/n-hexano para dar 5-(4-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,045 g) en forma de un polvo.

EM (IEN+): m/z 452 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H (DMSO-d6) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (9H, s), 3,79 (3H, s), 4,11 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,07 (1H, s), 7,20 (4H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,40 (1H, t, J = 6,2 Hz)

45

- [0777]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 606.

Ejemplo 607

50

- [0778]** 5-(4-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]fenil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo  
polvo

Masa (IEN+): m/z 453 (M+H)

- 55 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (9H, s), 3,88 (3H, s), 4,12 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 (1H, s), 7,19 - 7,28 (4H, m), 7,91 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 608

- 60 **[0779]** Una mezcla de 5-(4-[[*tert*-butoxicarbonil]amino]metil]fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (500 mg) y metóxido sódico (239 mg) en 5 ml de formamida se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre AcOEt y salmuera. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar {4-[3-(aminocarbonil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *tert*-butilo (512 mg) en forma de un aceite.

65 EM (IEN+): m/z 423 (M+H)<sup>+</sup>

RMN 1H (DMSO-d6) δ 1,38 (9H, s), 3,78 (3H, s), 4,11 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,93 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19-

7,43 (8H, m), 7,64 (1H, s a)

Ejemplo 609

- 5 **[0780]** Se añadió oxocloruro de fósforo (0,22 ml) a DMF (2 ml) con refrigeración en baño de hielo. A esta solución se le añadió gota a gota una solución de {4-[3-(aminocarbonil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo (499 mg) en DMF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante 1 hora. Se añadió oxocloruro de fósforo (0,15 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 4 °C durante 1 hora. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante AcOEt/n-hexano = 40%. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó al vacío para dar {4-[3-ciano-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo (136 mg) en forma de un aceite.
- 10 EM (IEN+): m/z 427 (M+Na)<sup>+</sup>, (ESI-): m/z 403 (M-H)<sup>+</sup>
- 15 RMN 1H a 200 MHz (CDCl<sub>3</sub>, d): 1,46 (9H, s), 3,83 (3H, s), 4,32 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,75 (1H, a), 6,83 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,26 (6H, m)

Ejemplo 611

- 20 **[0781]** A una solución de 4-[1-[4-(metiltio)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenol (5,0 g) en DMF (20 ml) se le añadió NaH (0,75 g) durante 25 min en refrigeración con hielo (5~20 °C) (gas), se agitó a 3 °C durante 10 min. Se añadió N-(2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (4,48 g) en DMF (5 ml) a la mezcla durante 10 min, se agitó a 60 °C (baño a 70 °C) durante 6 h y se dejó reposar durante una noche.
- 25 **[0782]** La mezcla se vertió en agua (50 ml) y EtOAc (30 ml), se separó y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (25 x 3) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (75 ml, 15 v/p, AcOEt/Hex (2:1 - 1:1) y se evaporó para dar 7,0 g de (2-{4-[1-[4-(metiltio)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite.
- 30 MASA (IEN+): m/z = 516,1 (M+Na).
- 30 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 2,49 (3H, s), 3,49 - 3,58 (2H, m), 4,02 (2H, t, J = 10,2 Hz), 4,97 (1H, s a), 6,68 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 17,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 17,5 Hz), 7,21 (4H, s).

**[0783]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 611.

35

Ejemplo 612

**[0784]** (2-{4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)-carbamato de *terc*-butilo

MASA (IEN+): m/z = 514,2 (M+Na).

- 40 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 2,15 (3H, s), 3,52-3,56 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,02 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,99 (1H, s a), 6,80 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 613

- 45 **[0785]** A una suspensión de clorhidrato de (2-{4-[1-[4-(metiltio)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)amina (7,5 g) en H<sub>2</sub>O (150 ml) y EtOH (75 ml) se le añadió NaOCN (2,27 g) a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 6,3 con HCl 1 N. La mezcla se agitó durante 5 horas en condiciones de pH 6,0 - 7,0. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y se lavó con NaCl dil. (dos veces), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) y se evaporó. El residuo se cristalizó en IPE/EtOH. Se recristalizó en EtOH/H<sub>2</sub>O (50 ml - 50 ml, Final) y se secó para dar 4,10 g (54%) de N-(2-{4-[1-[4-(metiltio)fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea.

MASA (IEN+): m/z = 459,1 (m+Na)

- 50 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,05 (3H, s), 3,33 (2H, c, J = 5,6 Hz), 3,95 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,59 (2H, s a), 6,16 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (1H, s), 7,22 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz).

55 HORIBA FT-IR para Windows Ver. 4,08

(cm<sup>-1</sup>): 3399,89, 3197,40, 1650,77, 1614,13, 1554,34, 1475,28, 1459,85, 1442,49, 1232,29, 1160,94, 1126,22, 1087,66, 1049,09, 970,019, 827,312.

- 60 **[0786]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 613.

Ejemplo 614

- 65 **[0787]** N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea  
 pf: 150,5 - 151,1 °C



MASA (IEN+): m/z = 457,2 (m+Na).

RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,15 (3H, s), 3,6 (2H, dt, J = 5,5,4 Hz), 3,78 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 5 Hz), 4,5 (2H, s a), 5,08 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,8 (2H, d, J = 9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz).

#### 5 Ejemplo 615

**[0788]** N-[2-(4-{3-(difluorometil)-1-[4-(metiltio)fenil]-1H-pirazol-5-il]fenoxi)etil]urea

pf: 184,3 - 184,7 °C

MASA (IEN+): m/z = 441,1 (M+Na).

10 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,5 (3H, s), 3,33 (2H, dt, J = 5,6, 6,3 Hz), 3,95 (2H, t, J = 5,6 Hz), 5,53 (2H, s a), 6,15 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,85 (1H, s), 6,95 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,09 (1H, t, J = 54,1 Hz), 7,2 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,3 (2H, d, J = 8,7 Hz).

#### Ejemplo 616

15

**[0789]** N-(2-[4-{3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)urea

pf: 194 - 196 °C

MASA (IEN+): m/z = 410,2 (M+Na).

20 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,68 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,19 (2H, dt, J = 5,6, 7,3 Hz), 3,88 (3H, s), 5,42 (2H, s a), 5,95 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,93 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 54,4 Hz), 7,23 (4H, s), 7,7 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,8 Hz).

#### Ejemplo 617

25 **[0790]** N-[4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil]urea

Cristal.

pf: 147-149 °C.

MASA (IEN+): m/z = 414,1 (M+Na).

30 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,93 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6 Hz), 4,52 (2H, s a), 5,08 (1H, t, J = 6 Hz), 6,73 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,7 Hz).

#### Ejemplo 618

35 **[0791]** N-[4-[3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil]urea

MASA (IEN+): m/z = 396,1 (m+Na).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,87 (3H, s), 4,17 (2H, d, J = 6 Hz), 5,55 (2H, s a), 6,45 (1H, t, J = 6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 53,2 Hz), 7,27 (4H, s), 7,71 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,7 Hz).

40

#### Ejemplo 621 (no incluido)

**[0792]** A una solución de 2-[4-{3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenil]acetato de etilo (10 g) en THF (120 ml) y MeOH (30 ml) se le añadió NaOH 1 N (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 h, y después se neutralizó con HCl 1 N (60 ml), se evaporó y se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar un producto en bruto.

**[0793]** El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, se cristalizó en IPE y se filtró para dar 3,0 g de 2-[4-{3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etanol. El filtrado se evaporó y se filtró para dar 4,65 g de un segundo cristal.

MASA (IEN+): m/z = 368,2 (M+Na).

55 RMN 1H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,49 (1H, t, J = 5,8 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,88 (2H, dt, J = 5,8, 6,5 Hz), 6,71 (1H, s), 6,76 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,8 Hz).

#### Ejemplo 625 (no incluido)

**[0794]** diclorhidrato de {4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]bencil}amina

60 MASA (IEN+): m/z = 332,2 (M-NH<sub>2</sub>), 349,1 (M+H).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,88 (3H, s), 6,94 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,25 (1H, s), 7, 37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8 Hz), 7,8 (1H, dd, J = 2,9, 9,6 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,8 Hz).

#### Ejemplo 626 (no incluido)

65

**[0795]** clorhidrato de {4-[3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]-bencil}amina

MASA (IEN+): m/z = 314,2 (M-NH<sub>2</sub>), 331,1 (M+1).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,88 (3H, s), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, s), 7,14 (1H, t, J = 54 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz).

#### 5 Ejemplo 628

**[0796]** A una mezcla de (2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-carboxi-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo (313,9 mg), piperidina (88,4 mg) y 1-hidroxibenzotriazol (140 mg) en DMF 3 ml se le añadió clorhidrato de carbodiimida soluble en agua (199 mg) en refrigeración en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se repartió entre AcOEt y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se separó, se lavó con HCl 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 70%. El residuo se cristalizó en IPE para dar 2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinil-carbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo (332,5 mg) en forma de un polvo de color blanco.

15 EM (IEN+): m/z 521 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 1,53 - 1,79 (6H, m), 3,48 - 3,57 (2H, m), 3,67 - 3,81 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,88 - 4,02 (2H, m), 3,98 - 4,04 (2H, m), 4,96 (1H, s a), 6,77 (1H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,0 Hz)

20 **[0797]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 628.

#### Ejemplo 629

25 **[0798]** (2-{4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)-carbamato de *terc*-butilo polvo

EM (IEN+): m/z 522 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,45 (9H, s), 1,54 - 1,78 (6H, m), 3,49 - 3,57 (2H, m), 3,69 - 3,82 (2H, m), 3,86 - 3,99 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,99 - 4,05 (2H, m), 4,96 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,79 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,7 Hz)

#### Ejemplo 630

35 **[0799]** (2-{4-[3-{[etil(metil)amino]carbonil}-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)carbamato de *terc*-butilo polvo

Masa (IEN+): m/z 496 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,08 - 1,22 (3H, m), 1,37 (9H, s), 2,98, 3,29 (3H, s), 3,23 - 3,32 (2H, m), 3,42 - 3,53, 3,63 - 3,75 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,93- 4,00 (2H, m), 6,82, 6,84 (1H, s), 6,87 - 7,00 (4H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,61 - 7,72 (1H, m), 8,13 - 8,15 (1H, m)

40

#### Ejemplo 633

**[0800]** {4-[1-(4-metoxifenil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo polvo amorfo

45 EM (IEN+): m/z 491 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (9H, s), 1,55 - 1,8 (6H, m), 3,68 - 3,82 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,97 - 4,00 (2H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,84 (1H, s a), 6,82 (1H, s), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 - 7,25 (6H, m)

#### Ejemplo 634

50

**[0801]** {4-[3-{[etil(metil)amino]carbonil}-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo polvo amorfo

EM (IEN+): m/z 465 (M+H)

55 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,20 - 1,31 (3H, m), 1,46 (9H, s), 3,11, 3,40 (3H, s), 3,61, 3,85 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,82 (3H, s), 4,31 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,86 (1H, s a), 6,81 - 6,90 (3H, m), 7,16 - 7,25 (6H, m)

Ejemplo 635

**[0802]** {4-[3-[[metoxi(metil)amino]carbonil]-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo sólido

5 EM (IEN+): m/z 467 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,46 (9H, s), 3,51 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,31 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,87 (1H, s a), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (1H, s), 7,15

**[0803]** -7,26 (6H, m)

10

Ejemplo 636

**[0804]** {4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(1-piperidinilcarbonil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo aceite

15 EM (IEN+): m/z 492 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (9H, s), 1,46 - 1,75 (6H, m), 3,52 - 3,69 (2H, m), 3,75 - 3,93 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,13 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,86 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 - 7,28 (4H, m), 7,41 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz)

20 Ejemplo 637

**[0805]** {4-[3-[[etil(metil)amino]carbonil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo aceite

EM (IEN+): m/z 466 (M+H)

25 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,09 - 1,22 (3H, m), 1,39 (9H, s), 2,98,3,28 (3H, s), 3,73 - 3,77 (2H, m), 3,87 (3H, s), 4,13 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,87 - 6,93 (2H, m), 7,18 - 7,30 (4H, m), 7,41 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,65 - 7,74 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 2,6 Hz)

Ejemplo 638

30

**[0806]** {4-[3-[[metoxi(metil)amino]carbonil]-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo polvo

EM (IEN+): m/z 468 (M+H)

35 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,39 (9H, s), 3,37 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,13 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, s), 7,25 (4H, s), 7,42 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 639 (no incluido)

40 **[0807]** 5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-N-metoxi-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

aceite

EM (IEN+): m/z 382 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,44 (1H, t, J = 5,8 Hz), 2,83 - 2,90 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,84 - 3,89 (2H, m), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (1H, s), 7,13 - 7,26 (6H, m)

45

Ejemplo 640 (no incluido)

**[0808]** 5-[4-(2-hidroxietil)fenil]-N-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

aceite

50 Masa (IEN+): m/z 383 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,84 - 2,91 (2H, m), 3,51 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,81 - 3,92 (2H, m), 3,95 (3H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, s), 7,20 (4H, s), 7,55 (1H, dd, J = 2,8, 8,6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,8 Hz)

Ejemplo 641

55

**[0809]** A una solución de {4-[3-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo (1,1 g) y Et<sub>3</sub>N (1,02 g) se añadió cloruro de metanosulfonilo (576 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y HCl 1 M. La fase orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 25%. La fracción pura se recogió y se concentró al vacío para dar {4-[3-isopropenil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo (857 mg) en forma de un sólido.

60

EM (IEN+): m/z 420 (M+H)

65 RMN 1H (200 MHz, ): 1,46 (9H, s), 2,21 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,30 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,84 (1H, s a), 5,13 (1H, s a), 5,60 (1H, s a), 6,60 (1H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 - 7,26 (6H, m)

**[0810]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 641.

5 Ejemplo 642

**[0811]** {4-[3-isopropenil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo  
aceite

EM (IEN+): m/z 421 (M+H)

10 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,39 (9H, s), 2,10 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,12 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,15 (1H, s a), 5,63 (1H, s a), 6,88 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (4H, s), 7,40 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 643

15

**[0812]** Una solución 0,76 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF (8,5 ml) se añadió gota a gota a una solución de {4-[3-((metoxi(metil)amino)carbonil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo (1 g) en THF (10 ml) a 10-15 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de HCl 1 M y hielo. La mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 20%, 25%, después MeOH al 10%/CHCl3. La fracción pura combinada se concentró al vacío para dar {4-[3-isobutiril-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo (318 mg) en forma de un polvo amorfo.

25 EM (IEN+): m/z 450 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl3): 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,46 (9H, s), 3,72 - 3,87 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,31 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,75 - 4,93 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 9 Hz), 6,98 (1H, s), 7,14 - 7,27 (6H, m)

**[0813]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 643.

30

Ejemplo 644

**[0814]** {4-[3-isobutiril-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]bencil}carbamato de *terc*-butilo

35 aceite

EM (IEN+): m/z 451 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,38 (9H, s), 3,68 (1H, m), 3,88 (3H, s), 4,13 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, s), 7,19 - 7,29 (4H, m), 7,41 (1H, t, J = 6,1 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 2,7 Hz)

40

Ejemplo 645 (no incluido)

**[0815]** A una solución de 4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]benzoniitrilo (197 mg) en THF (2 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (30 mg) en refrigeración en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa al 5% de ácido tartárico de sodio y potasio (aprox. 0,5 ml). La mezcla se diluyó con AcOEt, se secó sobre MgSO4 y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar {4-[1-(6-metoxi-3-piridinil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-pirazol-5-il]bencil}amina (200 mg) en forma de un aceite.

EM (IEN+): m/z 379 (M+H)

50 RMN 1H (200 MHz, DMSO6): 3,75 (2H, s), 3,85 (3H, s), 4,84 (1H, d, J = 9 Hz), 4,93 (1H, d, J = 9 Hz), 6,32 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,7 Hz)

**[0816]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 645.

55

Ejemplo 646 (no incluido)

**[0817]** 1-[4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenil]metanamina

60 aceite

EM: (IEN+): m/z 314 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d6): 3,69 (2H, s), 3,78 (3H, s), 6,72 (1H, s), 6,96 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3 (2H, d, J = 8,2 Hz)

65

Ejemplo 647 (no incluido)

**[0818]** 1-{4-[3-cloro-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenil}metanamina  
polvo

5 EM (IEN+): m/z 315 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,70 (2H, s), 3,86 (3H, s), 6,78 (1H, s), 6,89 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,7, 8,7 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 652

10

**[0819]** Una mezcla de 3-ciano-1-(4-metoxifenil)-5-[4-(aminometil)fenil]-1H-pirazol (90 mg), isocianato de trimetilsililo (152 mg) y Et<sub>3</sub>N (0,18 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se agitó a temperatura ambiente.

**[0820]** Después de agitar durante 5 horas (comprobado por TLC), se añadió agua y CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 48 mg (52%) de N-{4-[3-ciano-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}urea.

MASA (IEN+): m/z = 370,1 (M+Na).

15 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,83 (1H, s), 4,38 (2H, d, J = 6 Hz), 4,42 (2H, s a), 4,902 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3 Hz).

20

Ejemplo 654

**[0821]** Una solución de cloruro de metanosulfonilo (328 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) se añadió a una solución de 5-[4-(2-hidroxietil)-fenil]-N-metoxi-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (840 mg) y Et<sub>3</sub>N (334 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) con refrigeración en baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CHCl<sub>3</sub> y se lavó con HCl 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt/n-hexano = 80%, 90%. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron al vacío para dar metanosulfonato de 2-{4-[3-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil} (1,01 g) en forma de un aceite.

25

Masa (IEN+): m/z 460 (M+H)

30 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,89 (3H, s), 3,05 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,51 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,41 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, s), 7,18 - 7,26 (6H, m)

35

**[0822]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 654.

Ejemplo 655 (no incluido)

40

**[0823]** metanosulfonato de 2-{4-[3-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil} aceite

Masa (IEN+): m/z 461 (M+H)

45 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 2,91 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,50 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,43 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, s), 7,32 (4H, s), 7,55 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 656 (no incluido)

**[0824]** Una mezcla de metanosulfonato de 2-{4-[3-{[metoxi(metil)amino]carbonil}-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil} (1,02 g), 15-corona-5 (489 mg), azida sódica (722 mg) en triamida hexametilfosfórica (6 ml) se agitó a 55 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (6 ml). A esta solución se le añadió una solución de HCl 6 M (0,37 ml) en MeOH (2 ml) y paladio al 10% sobre carbono (50% húmedo) (200 mg). La mezcla se hidrogenó en 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar clorhidrato de 5-[4-(2-aminoetil)fenil]-N-metoxi-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (0,93 g) en forma de un aceite.

55

Masa (IEN+): m/z 381 (M+H)

60 RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,79 - 3,16 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,79 (3H, s), 6,95 (1H, s), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 - 7,36 (6H, m), 8,00 (2H, s a)

**[0825]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 656.

65

Ejemplo 657 (no incluido)

**[0826]** clorhidrato de 5-[4-(2-aminoetil)fenil]-N-metoxi-1-(6-metoxi-3-piridinil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida  
aceite

5 Masa (IEN+): m/z 382 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 2,80 - 3,15 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, s), 7,22 - 7,36 (4H, m), 7,72 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,02 (2H, s a), 8,17 (1H, d, J = 2,7 Hz)

Ejemplo 658

10

**[0827]** A una solución 0,76 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF (2,0 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-(4-{2-[(aminocarbonil)-amino]etil}fenil)-N-metoxi-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (130 mg) en THF (2 ml) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de una solución 0,76 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF (2,0 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante MeOH/CHCl<sub>3</sub> al 10%. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó al vacío para dar N-(2-{4-[3-isobutil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)urea (30 mg) en forma de un polvo amorfo.

EM (IEN+): m/z 407 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,77 - 2,85 (2H, m), 3,37 - 3,48 (2H, m), 3,72 - 3,87 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,32 (2H, s), 4,57 (1H, t, J = 4,9 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,96 (1H, s), 7,14 (4H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,9 Hz)

25

**[0828]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 658.

30 Ejemplo 659

**[0829]** N-(2-{4-[3-isobutil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)metanosulfonamida  
aceite

EM (IEN+): m/z 442

35 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,84 - 2,91 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,35 - 3,46 (2H, m), 3,73 - 3,87 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,21 (1H, t, J = 6,1 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, s), 7,13 - 7,29 (6H, m)

Ejemplo 660

40 **[0830]** N-(2-{4-[3-isobutil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)urea

aceite

EM (IEN+): m/z 408 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,79 - 2,87 (2H, m), 3,39 - 3,50 (2H, m), 3,77 - (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,35 (2H, s), 4,57 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,98 (1H, s), 7,17 (4H, s), 7,60 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz)

45

Ejemplo 661

**[0831]** N-(2-{4-[3-isobutil-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)metanosulfonamida

50 aceite

EM (IEN+): m/z 443 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,26 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,85 - 2,93 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,36 - 3,47 (2H, m), 3,77 (3H, m), 3,95 (3H, s), 4,24 (1H, t, J = 6,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (1H, s), 7,19 (4H, s), 7,57 (1H, dd, J = 2,7, 8,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,7 Hz)

55

Ejemplo 662

**[0832]** A una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio que se preparó a partir de bromuro de ciclopropilo (257 mg) y magnesio (57 mg) en THF (1 ml) por el procedimiento habitual, se le añadió gota a gota una solución de 5-(4-{2-[(aminocarbonil)-amino]etil}fenil)-N-metoxi-1-(4-metoxifenil)-N-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (90 mg) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice desarrollada mediante MeOH/CHCl<sub>3</sub> al 10%. El gel de sílice separado se extrajo con MeOH al 10%/CHCl<sub>3</sub> y el disolvente se evaporó al vacío para dar N-(2-{4-[3-

60

65

(ciclopropilcarbonil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)urea (23 mg) en forma de un polvo.

Masa (IEN+): m/z 405 (M+H)

RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,99 - 1,09 (2H, m), 1,22 - 1,30 (2H, m), 2,77 - 2,84 (2H, m), 3,13 (1H, m), 3,37 - 3,48 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,33 (2H, s), 4,59 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,9 Hz), 6,96 (1H, s), 7,14 (4H, s), 7,26 (2H, d, J = 8,9 Hz)

**[0833]** El siguiente compuesto (siguientes compuestos) se obtuvo (se obtuvieron) de una manera similar a la del Ejemplo 662.

10 Ejemplo 633

**[0834]** N-(2-{4-[3-(ciclopropilcarbonil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)metanosulfonamida  
aceite

EM (IEN+): m/z 440 (M+H)

15 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,99 - 1,09 (2H, m), 1,22 - 1,31 (2H, m), 2,80 - 2,91 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,14 (1H, m), 3,35 - 3,46 (2H, m), 3,84 (1H, s), 4,22 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, s), 7,12 (4H, s), 7,27 (2H, d, J = 9,0 Hz)

Ejemplo 664

20

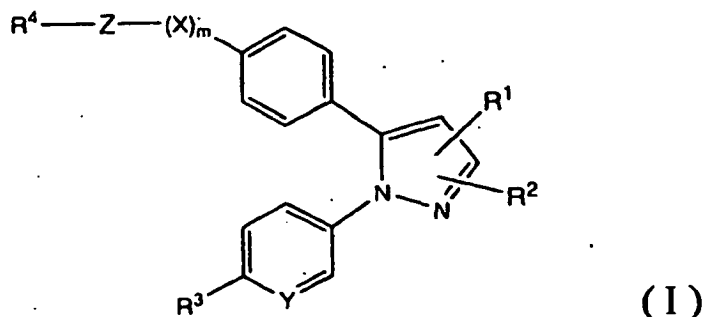
**[0835]** N-(2-{4-[3-(ciclopropilcarbonil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenil}etil)metanosulfonamida  
aceite

Masa (IEN+): m/z 441 (M+H)

25 RMN 1H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,03 - 1,11 (2H, m), 1,24 - 1,32 (2H, m), 2,85 - 2,93 (2H, m), 2,88 (3H, s), 3,11 (1H, m), 3,36 - 3,47 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,22 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,00 (1H, s), 7,20 (4H, s), 7,60 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,7 Hz)

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5 en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

10 R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-imino o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilo; ciano; alcanoilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilcarbonilo; N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo; carbamoilo; N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo; amino; dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino; N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilamino; N-(N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoil)-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino; halógeno; hidroxilo; carboxi; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo; aroilo; heterociclicarbonilo; grupo heterocíclico; alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo o

15 halógeno; cicloalquiloxi; alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfinilo;

R<sup>3</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, ciano, amino, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino o carbamoilamino; o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula:

20 -R<sup>5</sup>-G-J-

en la que G es -CO- o -SO<sub>2</sub>-;

J es -N(R<sup>6</sup>)-

25 (en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)); y

R<sup>5</sup> es amino opcionalmente sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, alcaniloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino o halógeno; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); hidrógeno; grupo heterocíclico; o arilo;

X es O;

30 Y es CH o N;

Z es alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); y

m es 0 ó 1;

o sales del mismo.

35

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

R<sup>1</sup> es hidrógeno;

40 R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-imino o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilo; halógeno; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halógeno; o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

R<sup>3</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con arilo; hidroxilo, ciano, amino, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino o carbamoilamino;

R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula:

45 R<sup>5</sup>-G-J-

en la que cada uno de R<sup>5</sup>, G y J es como se ha definido en la reivindicación 1;

X es O; y

Z es alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

50

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halógeno; cicloalquilo; halógeno; o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halógeno;

R<sup>3</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);



R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula:

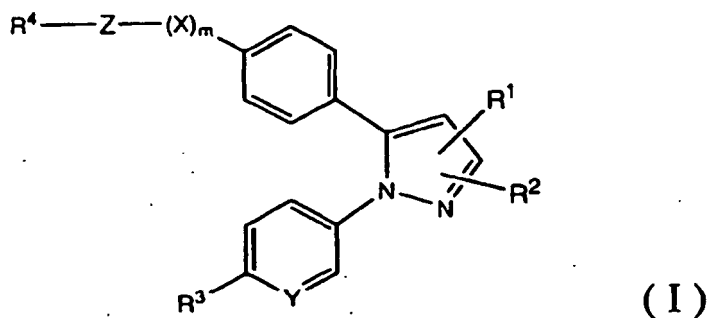


- 5 en la que G es -CO- o -SO<sub>2</sub>-,  
 J es -NH- y  
 R<sup>5</sup> es amino o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y  
 X es O.

10 4. El compuesto de la reivindicación 3, que es

- N-(2-{4-[3-cloro-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]-fenoxi}etil)urea,  
 N-(4-[3-(difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil}metanosulfonamida,  
 N-(4-[3-(difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]bencil)urea,  
 15 N-(2-{4-[3-(difluorometil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea,  
 N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea,  
 N-(2-{4-[3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea,  
 N-(2-{4-[3-(difluorometil)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea,  
 20 N-(2-{4-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)acetamida, o  
 N-(2-{4-[3-(2,2-difluoroetoxi)-1-(6-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}etil)urea.

5, Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula:



25 en la que

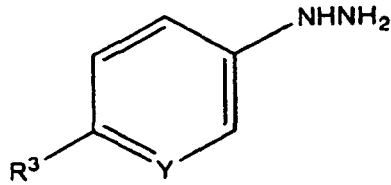
- R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>2</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-imino o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 30 alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilo; ciano; alcanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilcarbonilo; N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo;  
 carbamoilo; N-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilo; amino; dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amino; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 carbonilamino; N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoilamino; N-(N,N-dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbamoil)-N-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
 amino; halógeno; hidroxilo; carboxilo; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo; arilo; heterociclicarbonilo; grupo heterocíclico;  
 alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilo; alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N,N-dialquil ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))-  
 35 carbamoilo o halógeno; cicloalquiloxi; alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfino;  
 R<sup>3</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con arilo, hidroxilo, ciano, amino, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino,  
 alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-sulfonilamino o carbamoilamino; o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 R<sup>4</sup> es un grupo de la fórmula:



- 40 en la que G es -CO- o -SO<sub>2</sub>-;  
 J es -N(R<sup>6</sup>)-  
 (en la que R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)); y  
 R<sup>5</sup> es amino opcionalmente sustituido con alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)  
 45 opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbonilamino, alcanilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino o halógeno;  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); hidrógeno; grupo heterocíclico; o arilo;  
 X es O;  
 Y es CH o N;  
 Z es alquilenilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquilenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); y  
 50 m es 0 ó 1;

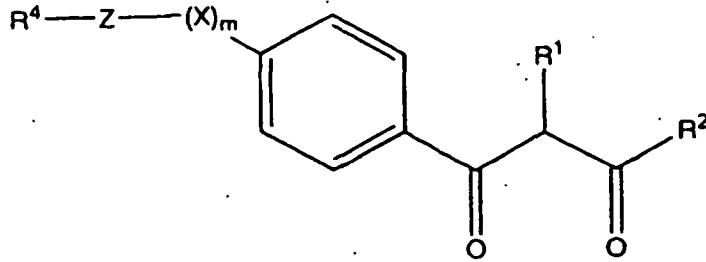
o sales de los mismos, que comprende,

1) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



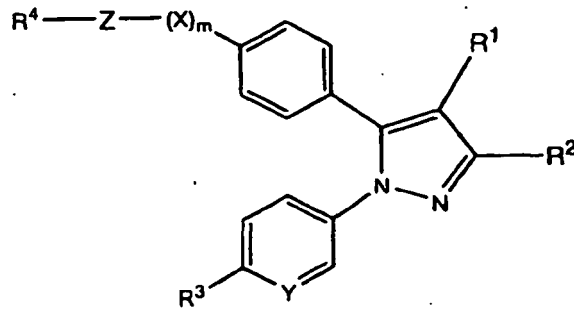
(II)

o su sal con un compuesto de la fórmula:



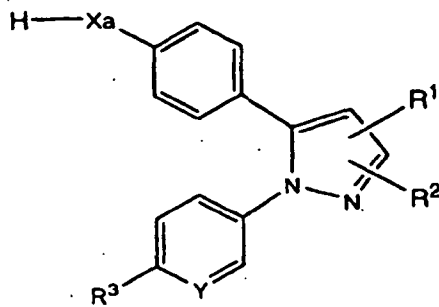
(III)

5 o su sal en la condición ácida para proporcionar un compuesto de la fórmula:



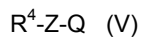
(Ia)

o su sal, en las fórmulas anteriores,  
cada R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, Y, Z y m es como se ha definido anteriormente, o  
2) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

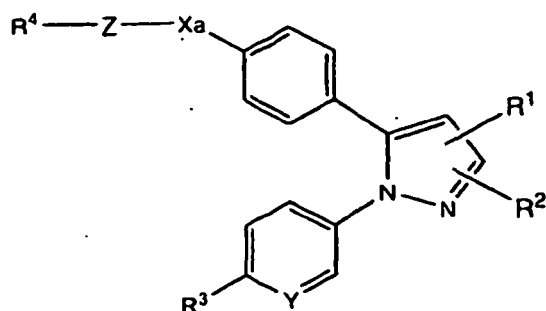


(IV)

10 o su sal con un compuesto (V) de la fórmula:



15 o su sal para proporcionar un compuesto de la fórmula:



(Ib)

o su sal, en las fórmulas anteriores:

5 cada R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Y y Z se ha definido anteriormente,  
 Xa es O, y  
 Q es hidroxilo o un residuo ácido.

6. Composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, como ingrediente activo, en asociación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente no tóxico.

10

7. Compuesto de la reivindicación 1 para su uso como un medicamento.

8. Uso del compuesto de reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención, en seres humanos o animales, de afecciones inflamatorias, diversos dolores, enfermedades por colágeno, enfermedades autoinmunes, diversas enfermedades inmunitarias, analgésico, trombosis, cáncer o enfermedades neurodegenerativas.

9. El agente analgésico que comprende el compuesto de la reivindicación 1 para el tratamiento y/o la prevención de dolores ocasionados por o asociados con inflamaciones agudas o crónicas sin ocasionar trastornos gastrointestinales.

10. El agente analgésico de la reivindicación 9 para el tratamiento o la prevención de dolores ocasionados por o asociados con artritis reumatoide, osteoartritis, reumatismo lumbar, espondilitis reumatoide, artritis gotosa o artritis juvenil; lumbago; síndrome cervico – braquial; periartrosis escápulo-humeral; dolor y tumescencia después de cirugía o lesión sin ocasionar trastornos gastrointestinales.

11. Envase comercial que comprende la composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) identificado en la reivindicación 1 e instrucciones escritas asociadas con el mismo, en que las instrucciones escritas indican que el compuesto (I) puede o debe usarse para la prevención o el tratamiento de afecciones inflamatorias, diversos dolores, enfermedades por colágeno, enfermedades autoinmunes, diversas enfermedades inmunitarias, analgésico, trombosis, cáncer o enfermedades neurodegenerativas.

30

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

*Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- WO 985791 A [0005]
- WO 0205550 A [0006]
- WO 0304011 A [0006]
- WO 9951580 A [0006]
- WO 9427973 A [0255]
- FR 282117 [0602]

**Literatura diferente de patentes citadas en la descripción**

- *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, 2692-2696 [0002]
- *J. Biol. Chem.*, 1993, vol. 268, 6610-6614 [0003]
- *Pro. Nat. Acad. Sci. USA*, 1994, vol. 91, 3228-3232 [0004]