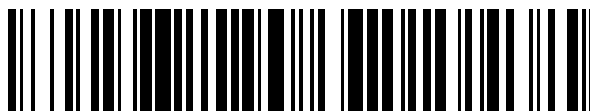


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 659**

51 Int. Cl.:

C07D 231/18	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
C07D 231/20	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)
A61K 31/415	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
A61K 31/4162	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
A61K 31/4155	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
A61P 31/18	(2006.01)		
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06126433 .9**

96 Fecha de presentación: **04.04.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1762567**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.03.2007**

54 Título: **Derivados de pirazol para tratar VIH**

30 Prioridad:
10.04.2001 GB 0108999
15.11.2001 GB 0127426

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.07.2012

73 Titular/es:
PFIZER, INC.
235 EAST 42ND STREET
NEW YORK, NY 10017, US

72 Inventor/es:
Jones, Lyn Howard;
Mowbray, Charles Eric;
Price, Davis Anthony;
Selby, Matthew Duncan y
Stupple, Paul Anthony

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 659 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 para tratar VIH.

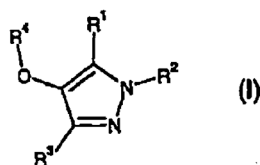
La presente invención se refiere a derivados de pirazol en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y a los usos de dichas combinaciones.

- 5 Los compuestos de pirazol de la presente combinación se unen a la enzima transcriptasa inversa y son moduladores, especialmente inhibidores, de dicha enzima. La transcriptasa inversa está implicada en el ciclo de vida infeccioso del VIH, y los compuestos que interfieren con la función de esta enzima han demostrado utilidad en el tratamiento de afecciones que incluyen el sida. Existe una constante necesidad de proveer nuevos y mejores moduladores, especialmente inhibidores, de transcriptasa inversa de VIH, ya que el virus es capaz de mutar, tornándose resistente a los efectos de los moduladores conocidos.

Las combinaciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos que incluyen aquellos en los que está implicada la inhibición de la transcriptasa inversa. Los trastornos de interés incluyen aquellos causados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y retrovirus genéticamente relacionados, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

- 15 La solicitud de patente europea EP 0 786 455 A1 describe una clase de compuestos de imidazol que inhiben el desarrollo del VIH. Una clase de N-fenilpirazoles que actúa como inhibidores de transcriptasa inversa se describe en *J. Med. Chem.*, 2000, 43. 25 1034. La actividad antivírica se describe como una clase de derivados de N-(hidroxietil)-pirazol en la patente estadounidense número 3.303.200.

De acuerdo con la presente invención, se provee un compuesto de la fórmula



- 20 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, según lo definido en la reivindicación 1 a continuación, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- En las definiciones, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique algo distinto, los grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquileo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada o no ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alqueniilo incluyen etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metilpropen-1-ilo o 2-metilpropen-3-ilo. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propin-1-il, propin-S-ilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 1-butin-4-ilo, 2-butin-1-ilo. Los ejemplos de alquileo incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 2,2-propileno y 1,3-propileno. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, ibutoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Si R¹ y R² se toman juntos, forman, junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del anillo pirazol al que están unidos, un anillo de 5 o 6 miembros. Si un grupo heterocíclico R⁸ o R⁹ está unido a un heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, el grupo heterocíclico R⁸ o R⁹ debe estar unido a través de un átomo de anillo. Además, si un grupo heterocíclico R⁹ está unido a un heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, el grupo heterocíclico R⁹ debe estar unido a través de un átomo de carbono de anillo que no sea adyacente a un heteroátomo de anillo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sus sales de adición de ácidos y bases.

- 40 Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas y cuyos ejemplos son las sales de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, hidrógeno fosfato, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, para-toluenosulfonato y pamoato.

- Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas y cuyos ejemplos son las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, zinc y dietanolamina.

Para una revisión de las sales adecuadas, véase Berge et al, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sus hidratos.

También se incluyen dentro del presente alcance de los compuestos de la fórmula (I) sus polimorfismos.

- Los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse para proveer sus derivados farmacéuticamente aceptables en cualquiera de los grupos funcionales en los compuestos. Los ejemplos de dichos derivados se describen en: Drugs of Today, Volumen 19, Número 9, 1983, pág 499 - 538; Topics In Chemistry, Capítulo 31, pág 306 - 316; y en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (cuyas descripciones se incorporan a la presente memoria por referencia) e incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, sulfonamidas, carbamatos, compuestos azo, fosfamidas, glucósidos, éteres, acetales y cetales.
- Un compuesto de la fórmula (I) puede contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto existir en dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los compuestos de la fórmula (I) junto con, si corresponde, sus tautómeros individuales, y sus mezclas.
- La separación de diastereoisómeros puede lograrse por técnicas convencionales, p. ej., por cristalización fraccionada, cromatografía o cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la fórmula (I) o su sal o derivado adecuado. Un enantiómero individual de un compuesto de la fórmula (I) puede también prepararse a partir de un correspondiente intermedio ópticamente puro o por resolución, tal como por HPLC del correspondiente racemato, usando un soporte quiral adecuado, o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción del correspondiente racemato con una base o ácido ópticamente activo adecuado, según corresponda.
- Preferiblemente, R^1 , cuando se toma por separado, es H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 o $-OR^7$, estando dicho alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con halo, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{13}$ o R^{10} .
- Preferiblemente, R^1 , cuando se toma por separado, es H, alquilo C_1 - C_4 , ciclopropilo o $-OCH_3$, estando dicho alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con bromo, $-OH$, $-O$ (alquilo C_1 - C_2), $-NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{13}$ o R^{10} .
- Preferiblemente, R^1 , cuando se toma por separado, es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, ciclopropilo, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH^3$, $-CH_2N(CH_2)_3$, $-CH_2NHC_2$ (ciclopropilo), $-CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_2NHCOCH_3$, $-CH_2NHCO$ (4-cianofenilo), $-CH_2NHCO$ (3-cianofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-cianofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-fluorofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-metoxifenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-aminosulfonilfenilo), $-CH_2HCH_2$ (4-aminocarbonilfenilo), $-CH_2NHCH_2$ (pirid-3-il), $-CH_2N(CH_3)$ (4-cianofenilmetilo), $-CH_2N(CH_2CH_2OH)$ (4-cianofenilmetilo), 4-metoxipiperidin-1-ilmetilo, 4-aminocarbonilpiperidin-1-ilmetilo, 4-metilcarbonilaminopiperidin-1-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metoximetilcarbonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metoxicarbonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, 2-metilimidazol-1-ilmetilo, pirazol-1-ilmetilo o 1,2,4-triazol-1-ilmetilo. Preferiblemente, R^1 , cuando se toma por separado, es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, $-CH_2NHCH_2$ (4-cianofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-fluorofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-metoxifenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-aminosulfonilfenilo) o $-CH_2NHCH_2$ (4-aminocarbonilfenilo).
- Preferiblemente, R^2 , cuando se toma por separado, es H, alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_3 - C_6 o R^9 , estando dicho alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$, $-OR^{12}$, $-CN$, $-CO_2R^7$, $-CONR^5R^5$, $-C(NR^5)NR^5OR^5$, $-CONR^5NR^5R^5$, $-NR^6R^6$, $-NR^5R^{12}$, $-NR^5COR^8$, $-NR^5OR^{12}$, $-NR^5CO_2R^5$, R^8 o R^9 .
- Preferiblemente, R^2 , cuando se toma por separado, es H, alquilo C_1 - C_3 , propenilo o R^9 , estando dicho alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-CN$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2$, $-CONH_3$ $-C(=NH)NHOH$, $-CONHNH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2NHCOCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2R^9$, $-NHCOR^8$, $-NHCOCH_2OCH_3$, $-NHCO_2C(CH_3)_3$, R^8 o R^9 .
- Preferiblemente, R^2 , cuando se toma por separado, es H, metilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CONHNH_2$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(=NH)NHOH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$, 2-(pirid-2-ilcarbonilamino)-etilo, 2-(pirazin-2-ilcarbonilamino)et-1-ilo, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2H_2NCH_2CH_2HCOCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)CH_3$, (3-hidroxipirazol-6-il)metilo, 2-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-5-ilmetilo, 2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetilo, 6-hidroxi-2-metilpirimidin-4-ilmetilo, 6-hidroxi-2-aminopirimidin-4-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)et-1-ilo, 2-(4-metilcarbonilpiperazin-1-il)et-1-ilo, morfolin-3-ilmetilo, (2-(tetrahidrofuran-2-ilmetilamino)et-1-ilo, 1-metilazetidín-3-ilo o azetidín-3-ilo.
- Preferiblemente, R^2 , cuando se toma por separado, es H, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2NH_2$.
- Preferiblemente, R^1 y R^2 , cuando se toman juntos, representan propileno no ramificado donde un grupo metileno se reemplaza con un átomo de oxígeno, o butileno no ramificado donde un grupo metileno se reemplaza con un átomo de nitrógeno, estando dichos propileno y butileno opcionalmente sustituidos con oxo, y dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con R^{10} .
- Preferiblemente, R^1 y R^2 , tomados juntos, representan $^x-OCH_2CH_2-^y$, $^x-CONHCH_2CH_2-^y$, $^x-CH_2NHCH_2CH_2-^y$, $^x-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-^y$, $^x-CH_2N(4-cianofenilmetil)CH_2CH_2-^y$ o $^x-CH_2N(4-metoxifenilmetil)CH_2CH_2-^y$ donde "x" representa

el punto de sujeción al átomo de carbono del anillo pirazol y "y" representa el punto de sujeción al átomo de nitrógeno del anillo pirazol.

Preferiblemente, R³ es H o alquilo C₁-C₆.

Preferiblemente, R³ es H o alquilo C₁-C₄.

5 Preferiblemente, R³ es H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃.

Preferiblemente, R³ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ o ciclopropilo.

Preferiblemente, R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alcoxi C₁-C₆.

10 Preferiblemente, R⁴ es fenilo sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alcoxi C₁-C₆.

Preferiblemente, R⁴ es fenilo sustituido con halo, -CN o alquilo C₁-C₆.

Preferiblemente, R⁴ es fenilo sustituido con fluoro, cloro, -CN o metilo.

15 Preferiblemente, R⁴ es 3-cianofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-dicianofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3-ciano-5-metilfenilo o 4-ciano-2,6-dimetilfenilo. Preferiblemente, R⁴ es 3,5-dicianofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-cianofenilo o 3-ciano-5-metilfenilo.

En una alternativa de preferencia:

20 Preferiblemente, R⁴ es fenilo sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, -CONR⁸R⁵, OR¹³, So_xR⁸, O-(alquilen C₁-C₆)-CONR⁵R⁵, O-(alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵ o O-(alquilen C₁-C₆)-OR⁵.

25 Preferiblemente, R⁸ es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇.

30 Preferiblemente, R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇. Preferiblemente, R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con -OR⁶, -NR⁵R⁵ o alquilo C₁-C₆.

Preferiblemente, R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con -OH, -NH₂ o metilo.

35 Preferiblemente, R⁸ es pirazol-1-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 3-hidroxipirazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-4-hidroxipirimidin-6-il, 2-amino-4-hidroxipirimidin-6-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo.

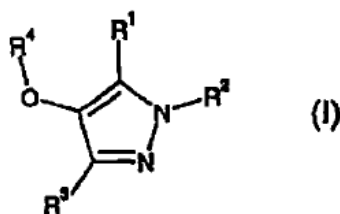
40 Preferiblemente, R⁹ es azetidino, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, azepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, oxepino, morfolino, piperazinilo o diazepino, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolino, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

45 Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolino, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con -OR⁵ o -NR⁵COR⁵.

50 Preferiblemente, R⁹ es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolino, estando cada uno opcionalmente sustituido con -CH₃, -SO₂CH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -COCH₂OCH₃ o -COCH₃ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con -OCH₃ o -NHCOCH₃.

- Preferiblemente, R⁹ es 4-metoxipiperidin-1-ilo, 4-aminocarbonilpiperidin-1-ilo, 4-metilcarbonilaminopiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoximetilcarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-3-ilo, azetidín-3-ilo o 1-metilazetidín-3-ilo.
- 5 Preferiblemente, R¹⁰ es H, R⁸, R⁹, R¹³, alquilo C₁C₆ o -(alquil C₁C₆)-(cicloalquilo C₃C₇), estando dicho alquilo C₁C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵, -OR¹³, R⁸, R⁹, R¹³ o -COR¹³.
- Preferiblemente, R¹⁰ es H, R⁸, R⁹, R¹³, alquilo C₁C₆ o -(alquil C₁C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇), estando dicho alquilo C₁C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵ o R¹³.
- 10 Preferiblemente, R¹⁰ es H, R⁸, R⁹, R¹³, -CH₃, -CH₂CH₃ o -CH₂(ciclopropilo), estando -CH₃ y -CH₂CH₃ opcionalmente sustituidos con -OCH₃ o R¹³.
- Preferiblemente, R¹⁰ es H, R⁸, R⁹, R¹³, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂(ciclopropilo), 4-cianofenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 4-metoxifenilmetilo, 4-aminosulfonilmetilo o 4-aminocarbonilfenilmetilo.
- Preferiblemente, R¹¹ es H o alquilo C₁C₆, estando dicho alquilo C₁C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -CONR⁵R⁵, R⁸ o R⁹.
- 15 Preferiblemente, R¹¹ es H o alquilo C₁C₆, estando dicho alquilo C₁C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵ o -NR⁵COR⁵.
- Preferiblemente, R¹¹ es H, -CH₃ o -CH₂CH₃, estando dichos -CH₃ y -CH₂CH₃ opcionalmente sustituidos con -OH o -NHCOCH₃.
- Preferiblemente, R¹¹ es H, -CH₃, -CH₂CH₂NHCOCH₃ o -CH₂CH₂OH.
- 20 Preferiblemente, R¹² es alquilo C₁-C₄ sustituido con R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁶.
- Preferiblemente, R¹² es alquilo C₁-C₄ sustituido con R⁹, -OR⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵.
- Preferiblemente, R¹² es alquilo C₁-C₂ sustituido con tetrahidrofuranilo, -OCH₃, -NHCOCH₃ o -NH₂.
- Preferiblemente, R¹² es -CH₂H₂H₂, -CH₂CH₂OCH₃, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, -CH₂CH₂NHCOCH₃ o -CH₂OCH₃.
- 25 Preferiblemente, R¹³ es fenilo sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -COR⁵ER⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇.
- Preferiblemente, R¹³ es fenilo sustituido con halo, -CN, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵ o -OR⁵.
- Preferiblemente, R¹³ es fenilo sustituido con fluoro, -CN, -CONH₂, -SO₂NH₂ o -OCH₃.
- Preferiblemente, R¹³ es 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-aminocarbonilfenilo o 4-aminosulfonilfenilo.
- 30 Los grupos preferidos de compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las combinaciones de las definiciones preferidas para los sustituyentes individuales expuestos anteriormente.
- También se prefieren de acuerdo con la presente invención los compuestos de la fórmula (I)



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en la que:

- 35 R¹ es H, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -O-cicloalquilo C₃-C₇, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con R¹⁵;
- R² es H, alquilo C₁-C₃, propenilo o R¹⁵ unido a C, estando dicho alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂NH₂, -CN, -CO₂CH₃, -CONH₂, -C(=NH)NH₂, -CONHNH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂NHCOCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂R¹⁵, -NHCOR¹⁵, -NHCOCH₂CH₃ o R¹⁵
- 40 R³ es alquilo C₁-C₆;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alcoxi C₁-C₆; y

R¹⁵ es azetidino, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, piperazinilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con -OH, -NH₂, oxo o alquilo C₁-C₆ o -CO(alquilo C₁-C₆).

5 Los compuestos individuales preferidos de acuerdo con la invención incluyen los Ejemplos a continuación, particularmente los Ejemplos 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127 y 128, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 Todos los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por rutas convencionales, tales como los procedimientos descritos en los métodos generales presentados a continuación, o por los métodos específicos descritos en la sección de Ejemplos, o por métodos similares a éstos. La presente invención también abarca cualquiera de uno o más de estos procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquier intermedio nuevo utilizado en la presente memoria.

En los siguientes métodos generales, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definió previamente para un compuesto de la fórmula (I), a menos que se indique algo distinto.

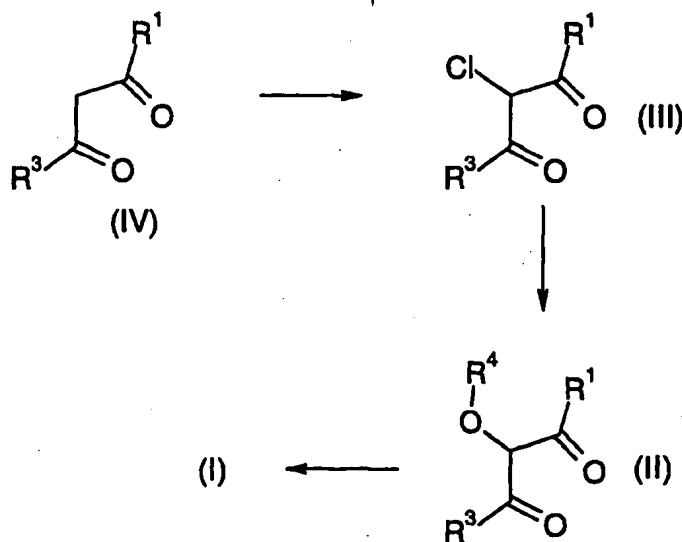
15 Excepto si o bien R¹ o R³ es halo, -OR⁸ o -CN, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar usando la ruta que se muestra en el Esquema 1 siguiente.

En el Esquema 1, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por la condensación de un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula

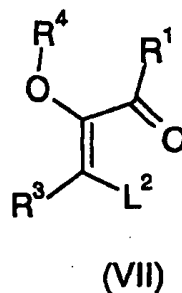
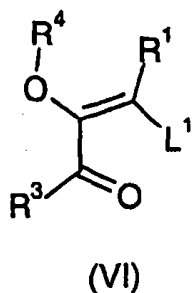


20 o su sal o hidrato, opcionalmente en presencia de un ácido o una base, donde la base preferiblemente es una base de amina terciaria tal como trietilamina, y el ácido preferiblemente es ácido acético. En un procedimiento típico, una disolución del compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado, tal como etanol, se trata con el compuesto de la fórmula (V), o su sal o hidrato, y, si se usa, la base o el ácido apropiado, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta a reflujo.

Esquema 1

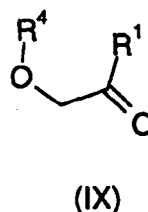
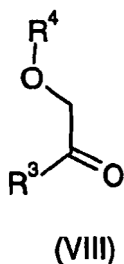


30 Los equivalentes funcionales de los compuestos de la fórmula (II) se pueden usar también en esta reacción. Éstos incluyen los compuestos de la fórmula (VI) o (VII), en donde L1 y L2, respectivamente, son grupos salientes adecuados, preferiblemente -N(alquilo C₁-C₆)₂, lo más preferiblemente -N(CH₃)₂.



5 Por lo tanto, un compuesto de la fórmula (I) se puede preparar por la condensación de un compuesto de la fórmula (VI) o (VII) con un compuesto de la fórmula (V), o su sal o hidrato, opcionalmente en presencia de un ácido o una base, siendo la base preferiblemente una amina terciaria tal como una trietilamina, y el ácido preferiblemente ácido acético. En un procedimiento típico, una disolución del compuesto de la fórmula (VI) o (VII) en un disolvente inerte, tal como etanol, se trata con el compuesto de la fórmula (V), o su sal o hidrato y, si se usa, la base o el ácido apropiado, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Los compuestos de la fórmula (VI) o (VII) son particularmente adecuados para la síntesis de los compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ o R³, respectivamente, son H.

10 Los compuestos de la fórmula (VI) en la que R¹ es H y L¹ es dimetilamino se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (VIII) con dimetilformamida dimetilacetal a una temperatura elevada, preferiblemente a aproximadamente 100°C. Los compuestos de la fórmula (VII) en los que R¹ es H y L¹ es dimetilamino se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IX) bajo las mismas condiciones. Otros compuestos de la fórmula (VI) o (VII) en los que L¹ o L² es dimetilamino se pueden preparar análogamente.



Los compuestos de la fórmula (VIII) o bien se comercializan o se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula

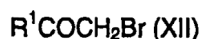


20 con un compuesto de la fórmula



25 En un procedimiento típico, una disolución del compuesto de la fórmula (XI) en un disolvente adecuado, tal como acetona, se trata con una base adecuada, tal como carbonato de cesio, y el compuesto de la fórmula (X). En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta, por ejemplo a reflujo. Opcionalmente, se puede añadir un catalizador nucleofílico, tal como yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamonio.

Los compuestos de la fórmula (IX) o bien se comercializan o se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula



30 y un compuesto de la fórmula (XI) en el mismo modo que el compuesto de la fórmula (VIII) se puede preparar a partir de un compuesto de la fórmula (X).

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (XI).

En un procedimiento típico, una disolución del compuesto de la fórmula (III) en un disolvente adecuado tal como acetona se trata con un compuesto de la fórmula (XI) y una base adecuada, tal como carbonato de potasio o cesio, y se calienta, preferiblemente a reflujo. Opcionalmente, puede añadirse un catalizador nucleófilo, tal como yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamino.

- 5 Los compuestos de la fórmula (III) o bien se comercializan o pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con un reactivo de cloración. En un procedimiento típico, una disolución enfriada del compuesto de la fórmula (IV) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo se trata primero con bromuro de tetrabutilamonio y clorotrimetilsilano, y luego dimetilsulfóxido seco. En otro procedimiento típico, el compuesto de la fórmula (IV) se trata con cloruro de sulfurilo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, tal como diclorometano.

Los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es $-OR^8$ se pueden preparar usando la ruta que se muestra en el Esquema 2 que sigue, en el que R^8 es alquilo C_1-C_6 y L^3 es un grupo saliente adecuado, preferiblemente trifluorometanosulfonato.

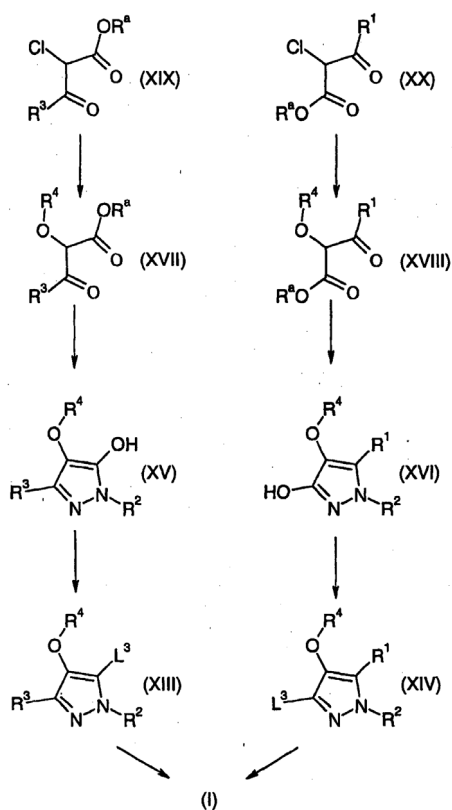
- 15 En el Esquema 2, los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 es $-OR^8$ se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XIII) con un alcohol de la fórmula

R^8OH (XXI)

en presencia de un catalizador de paladio adecuado y monóxido de carbono. En un procedimiento típico, una mezcla del compuesto de la fórmula (XIII), un catalizador de paladio adecuado tal como cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), el

- 20 alcohol de la fórmula (XXI) y, opcionalmente, un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, se calienta preferiblemente hasta aproximadamente $50^\circ C$, en atmósfera de monóxido de carbono, preferiblemente a una presión de 345 kPa.

Esquema 2



- 25 Los compuestos de la fórmula (XIII) se pueden preparar por la derivatización de un compuesto de la fórmula (XV). En el caso de que L^3 sea trifluorometanosulfonato, un agente de derivatización adecuado es feniltriflamida. En un procedimiento típico, si L^3 es trifluorometanosulfonato, una disolución del compuesto de la fórmula (XV) y una base adecuada, preferiblemente una base de trialkilamina tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, se trata con feniltriflamida.

- El compuesto de la fórmula (XV) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XVII) con un compuesto de la fórmula (V) o su sal o hidrato, opcionalmente en presencia de un ácido o una base, siendo la base preferiblemente una base de amina terciaria tal como trietilamina, y el ácido preferiblemente ácido acético. En un procedimiento típico, una disolución del compuesto de la fórmula (XVII) en un disolvente adecuado, tal como etanol, se trata con el compuesto de la fórmula (V), o su sal o hidrato y, si se utiliza, la base o el ácido apropiado, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta a reflujo.
- Los compuestos de la fórmula (XVII) se pueden preparar por la reacción de un compuesto de la fórmula (XIX) con un compuesto de la fórmula (XI). En un procedimiento típico, una disolución del compuesto de la fórmula (XVII), en un disolvente adecuado tal como acetona, se trata con un compuesto de la fórmula (XI) y una base adecuada, tal como carbonato de potasio o cesio, y se calienta, preferiblemente a reflujo. Opcionalmente, puede añadirse un catalizador nucleófilo tal como yoduro de sodio o yoduro de tetrabutilamonio.
- En el Esquema 2, los compuestos de la fórmula (I) en la que R^3 es $-OR^8$ se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula (XX) de la misma manera que se prepara un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 es $-OR^8$, a partir del compuesto de la fórmula (XIX), como se describió anteriormente, *mutatis mutandis*.
- Los cloroésteres de las fórmulas (XIX) y (XX) o bien se comercializan o se pueden preparar por la cloración de los correspondientes cetoésteres, por ejemplo usando cloruro de sulfonilo.
- De manera alternativa, los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es $-OR^8$ se pueden preparar a partir de los compuestos de las fórmulas (XV) o (XVI), respectivamente, mediante reacción con un compuesto de la fórmula (XXI) bajo condiciones de deshidratación, p. ej., empleando la reacción de Mitsunobu. En un procedimiento típico, una disolución del compuesto de la fórmula (XV) o (XVI) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, se trata con dietilazodicarboxilato, trifenilfosfina y un compuesto de la fórmula (XXI).
- Los compuestos de la fórmula (I), en la que R^1 o R^3 es halo se pueden preparar mediante la reacción, respectivamente, de un compuesto de la fórmula (XV) o un compuesto de la fórmula (XVI) con un agente de halogenación adecuado. En un procedimiento típico, el compuesto de la fórmula (XV) o (XVI) se trata con $POCl_3$, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como dimetilformamida para dar un compuesto de la fórmula (I) en la que R^1 o R^3 respectivamente, es cloro.
- Los expertos en la técnica apreciarán que en muchos casos, los compuestos de la fórmula (I) pueden convertirse a otros compuestos de la fórmula (I) por transformaciones de grupos funcionales. Por ejemplo: I
- (a) los compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 es H pueden convertirse a los compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 es alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido mediante reacción con un agente alquilante apropiado. En un procedimiento típico, una disolución de un compuesto de la fórmula (I) en la que R^2 es H en un disolvente adecuado, tal como etanol o N,N-dimetilformamida, se trata con un bromuro de alquilo y una base tal como etóxido de sodio o hidruro de sodio y se calienta a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Una combinación preferida es N,N-dimetilformamida como el disolvente, hidruro de sodio como la base y temperatura ambiente como la temperatura. Los ejemplos de agentes alquilantes específicos incluyen bromoacetnitrilo, 4-cloroacetoacetato de etilo, bromoacetato de metilo e hidrocloreto de cloroetilamina. El uso de otros agentes alquilantes específicos se ilustra mediante los siguientes Ejemplos;
- (b) los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 , R^2 o R^3 contiene una funcionalidad de éster pueden reducirse con un agente de reducción adecuado, tal como hidruro de aluminio y litio para dar los correspondientes compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 , R^2 o R^3 contiene un grupo hidroxilo. En un procedimiento típico, una disolución del compuesto de la fórmula (I), en la que R^1 , R^2 o R^3 contiene un grupo éster, en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico, se trata con hidruro de aluminio y litio, preferiblemente con enfriamiento hasta una temperatura entre $-78^\circ C$ y $0^\circ C$;
- (c) los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 , R^2 o R^3 se sustituye con un heterociclo de la fórmula R^6 pueden prepararse mediante reacciones convencionales para formación de heterociclos conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, 3ª edición, Deby Gerry March, o Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, volúmenes 1-11). Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) en la que R^2 es (2-amino-6-hidroxipirimidin-4-il)metilo se pueden preparar por la reacción secuencial de un compuesto de la fórmula (I) en la que R^2 es H con cloroacetoacetato y luego hidrocloreto de guanidina. Ésta y otras reacciones formadoras de heterociclos similares se ilustran en los Ejemplos siguientes; y
- (d) los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es $-CO_2R^5$, donde R^5 es distinto de H, pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (I) en la que R^1 o R^3 , respectivamente, es $-CO_2H$, mediante hidrólisis. Típicamente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol acuoso, o 1,4-dioxano acuoso, y en presencia de una base tal como hidróxido sódico. Dicho ácido puede convertirse en una amida primaria por reacción con amoníaco y un agente de acoplamiento adecuado, tal como una carbodiimida, p. ej., dicitclohexilcarbodiimida. Dicha amida primaria puede luego convertirse en un nitrilo por deshidratación con un agente de deshidratante adecuado, tal como cloruro de fosforilo.

(e) los compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ o R³ es alquilo C₁-C₆ pueden convertirse en los compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ o R³, respectivamente, es alquilo C₁-C₆ sustituido con halo (tal como bromo), por halogenación, usando un agente de halogenación adecuado. Convenientemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente, tal como haloalcano (p. ej., diclorometano) y a temperatura ambiente. Los agentes de halogenación adecuados incluyen halógenos (p. ej., bromo) o N-halosuccinimidas (p. ej., N-bromsuccinimida).

Los compuestos de la fórmula (I) que contienen un grupo -OH, -NH- o -NH₂ pueden prepararse mediante la desprotección del correspondiente compuesto que porta un grupo -OP¹, -NP¹- o -NHP¹, respectivamente, donde el grupo P¹ es un grupo protector adecuado. Los ejemplos de grupos protectores adecuados serán obvios para el experto en la técnica [véase, por ejemplo, 'Protecting groups in Organic Synthesis (Second Edition)' de Theodora W. Green y Peter G. M. Wuts, 1991, John Wiley and Sons]. Dichos compuestos que portan un grupo -OP¹, -NP¹- o -NHP¹ pueden prepararse usando las rutas anteriormente descritas, *mutatis mutandis*.

Los compuestos de las fórmulas (IV), (V) y (XXI) o bien se comercializan o se preparan fácilmente por los métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar solos, pero en general se administran en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado en función de la ruta de administración que se tenga como fin y de la práctica farmacéutica estándar.

Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual en la forma de comprimidos, cápsulas, multi-particulados, geles, películas, óvulos, elixires, disoluciones o suspensiones, que pueden contener saborizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, demorada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada. Los compuestos de la fórmula (I) pueden también administrarse como formas de dosificación de dispersión rápida o disolución rápida, o en la forma de una dispersión de gran energía o como partículas recubiertas. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la fórmula (I) pueden estar en forma recubierta o no recubierta, según se desee.

Dichas composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), disgregantes tales como glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, pueden incluirse lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Ejemplo general

Una formulación del comprimido podría típicamente contener entre 0,01 mg y 500 mg de compuesto activo, mientras que los pesos del relleno del comprimido pueden oscilar entre 50 mg y 1000 mg. Un ejemplo de una formulación para un comprimido de 10 mg se ilustra a continuación:

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/p</u>
Compuesto de la fórmula (I) o sal	10,000*
Lactosa	64,125
Almidón	21,375
Croscarmelosa sódica	3,000
Estearato de magnesio	1,500

* Cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco

Los comprimidos se fabrican mediante un procedimiento estándar, por ejemplo, compresión directa, o mediante un procedimiento de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos de los comprimidos pueden recubrirse con recubrimientos apropiados.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden también emplearse como cargas en gelatina o cápsulas de HPMC. Los excipientes preferidos en este sentido incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de la fórmula (I) pueden combinarse con diversos edulcorantes o saborizantes, colorantes o tintes, con emulsionantes y/o agentes de suspensión, y con diluyentes con tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y sus combinaciones.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden también administrarse por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o pueden administrarse por infusión o técnicas de inyección sin aguja. Para dicha administración parenteral, se utilizan de manera óptima en la forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras

sustancias, por ejemplo sales o glucosa suficientes para tornar la disolución isotónica con la sangre. Las disoluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente hasta un pH entre 3 y 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles realmente se logra con técnicas farmacéuticas estándar conocidas por los expertos en la materia.

- 5 Para administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosis diario de los compuestos de la fórmula (I) por lo general oscilará entre 0,01 y 30 mg/kg, preferiblemente entre 0,01 y 5 mg/kg (en dosis únicas o divididas).

Por lo tanto, los comprimidos o cápsulas del compuesto de la fórmula (I) pueden contener entre 1 y 500 mg de compuesto activo para administración individual o de dos o más por vez, según corresponda. El médico en cualquier caso determinará la dosis real más adecuada para el paciente individual, que variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ilustrativas de un caso promedio. Desde ya, puede haber casos individuales que ameriten intervalos de dosis superiores o inferiores, los cuales están dentro del alcance de la presente invención. La persona con experiencia en la técnica apreciará que, en el tratamiento de determinadas enfermedades, los compuestos de la fórmula (I) pueden tomarse como una dosis única, según sea necesario o conveniente.

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden también administrarse por vía intranasal o por inhalación, y convenientemente se administran en la forma de un inhalador de polvo seco o en una presentación para pulverización de aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula que suministre una cantidad dosificada. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo, p. ej., usando una mezcla de etanol y el propulsor como el disolvente, que puede además contener un lubricante, p. ej., trioleato de sorbitán. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de forma tal que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la fórmula (I) y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar en la forma de un supositorio u óvulo, o se pueden aplicar tópicamente en la forma de un gel, hidrogel, loción, disolución, crema, ungüento o polvo para uso externo. Los compuestos de la fórmula (I) pueden también administrarse por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, mediante el uso de un parche en la piel. También pueden administrarse por las rutas pulmonar o rectal.

También pueden administrarse por la ruta ocular. Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse como suspensiones micronizadas en disolución salina estéril, isotónica, con ajuste de pH, o preferiblemente como disoluciones en disolución salina estéril isotónica con ajuste de pH, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

Para aplicación tópica a la piel, los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse como un ungüento adecuado que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, pueden formularse como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta, por ejemplo, en una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, sorbitán monostearato, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, ésteres cetílicos, cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden también utilizarse en combinación con una ciclodextrina. Las ciclodextrinas se conocen por formar complejos de inclusión y no inclusión con las moléculas del fármaco. La formación de un complejo fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, el índice de disolución, la biodisponibilidad y/o la propiedad de estabilidad de una molécula del fármaco. Los complejos fármaco-ciclodextrina son en general útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Como una alternativa a la formación de complejo directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como un aditivo auxiliar, p. ej., como los que se emplean comúnmente y cuyos ejemplos adecuados se describen en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Se ha de apreciar que todas las referencias en la presente memoria a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico. Se prefiere la administración oral.

Los compuestos de fórmula (I) se usan para la co-administración con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y composiciones que contienen un compuesto de la presente invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dicha terapia combinada es especialmente útil para la prevención y/o el tratamiento de infección por VIH y retrovirus relacionados que pueden evolucionar rápidamente hacia cepas resistentes a cualquier monoterapia. De forma alternativa, los agentes terapéuticos adicionales pueden ser convenientes para tratar enfermedades y afecciones producidas por o que acompañan a la enfermedad que se esté tratando con el compuesto de la presente

invención. Por ejemplo, en el tratamiento de una infección por VIH o infección retroviral asociada, puede ser conveniente tratar adicionalmente las infecciones oportunistas, las neoplasias y otras afecciones que ocurren como consecuencia del estado inmunocomprometido del paciente que se está tratando.

5 Las combinaciones preferidas de la presente invención incluyen tratamiento simultáneo o secuencial con un compuesto de la fórmula (I), como se definió anteriormente, o su sal farmacéuticamente aceptable, y:

(a) uno o más inhibidores de transcriptasa inversa tales como zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina, abacavir y adefovir;

(b) uno o más inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos tales como nevirapina, delavirdina y efavirenz;

(c) uno o más inhibidores de proteasa del VIH tales como indanivir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir;

10 (d) uno o más antagonistas de CCR5 tales como TAK-779;

(e) uno o más antagonistas de CXCR4 tales como AMD-3100;

(f) uno o más inhibidores de integrasa;

(g) uno o más inhibidores de fusión vírica tales como T-20;

15 (h) uno o más fármacos en investigación tales como trizivir, KNI-272, amprenavir, GW-33908, FTC, PMPA, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, DPC-083, TMC-120 o TMC-125; o

(i) uno o más agentes antifúngicos o antibacterianos tales como fluconazol.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de transcriptasa inversa y como agentes para tratar las infecciones por VIH puede medirse usando los siguientes ensayos.

A. Inhibición de la enzima transcriptasa inversa del VIH-1

20 La actividad de la transcriptasa inversa de los compuestos de la invención se puede ensayar de la siguiente manera: se usa la transcriptasa inversa del VIH-1 recombinante, purificada (RT, EC, 2.7.7.49) obtenida por expresión en Escherichia Coli; se estableció un sistema de ensayo de placas de 96 pocillos para ensayar un gran número de muestras usando o bien el sistema de ensayo de la enzima Poly(rA)-oligo(dT) transcriptasa inversa [3H]-SPA (Amersham NK9020) o el sistema de ensayo enzimático [3H]-flashplate (NEN -SMP 103), y se siguieron las
25 recomendaciones del fabricante. Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron con el tampón apropiado hasta una concentración final de DMSO al 5%. La actividad inhibidora se expresó como el porcentaje de inhibición relativo al control de DMSO. La concentración a la que el compuesto inhibió la transcriptasa inversa en 50% se expresó como el valor CI_{50} del compuesto. Los compuestos de los ejemplos 7, 20 y 51, cuando se
30 ensayaron de acuerdo al procedimiento anterior, tuvieron valores CI_{50} de, respectivamente, 39000, 3200 y 248 nanomolares.

B. Ensayo de cultivo celular del virus de inmunodeficiencia anti-humana (HIV-1)

La actividad anti-HIV de los Ejemplos seleccionados de la invención se ensayó mediante los siguientes procedimientos.

35 1) Se cultivaron células SupT1 en un medio RPMI-1640 enriquecido con suero de ternero fetal al 10% y se dividieron de modo que estuviesen en la fase de crecimiento el día del uso.

2) Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100%, se diluyeron con el medio de cultivo anterior hasta concentraciones predeterminadas y se distribuyeron en alícuotas de 20 μ l en una placa de microvaloración de 96 pocillos (concentración final de DMSO al 0,1%).

40 3) Para preparar células infectadas, se añadieron 100 μ l de virus RF (TCID₅₀ de 10^7 /ml) a 10^6 células, y se incubaron durante 1 hora a 37°C. Las células se lavaron luego dos veces en PBS y se resuspendieron en el medio de cultivo a una densidad de $2,2 \times 10^5$ células/ml. Se transfirieron 180 μ l de estas células infectadas a los pocillos de la placa de 96 pocillos que contenía los compuestos.

45 4) La placa se incubó en una incubadora de CO₂ a 37°C durante 4 días. Los índices de supervivencia de las células se midieron siguiendo las recomendaciones del fabricante (CellTiter 96® AQ_{UEOUS} - Ensayo no radiactivo - Promega (cat no: G5430)). La concentración a la que el compuesto inhibió el efecto citotóxico del virus en 50% se expresó como el valor CE_{50} .

Por lo tanto, la invención proporciona:

(i) un compuesto de la fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales;

(ii) dicha combinación para uso como medicamento;

(iii) dicha combinación para uso en el tratamiento de una infección por VIH, o infección retroviral genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) resultante; y

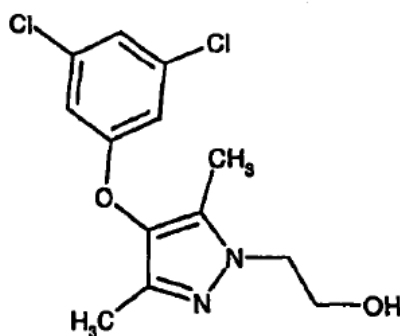
5 (iv) el uso de dicha combinación para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH, o una infección retroviral genéticamente relacionada, o un síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) resultante,

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la fórmula (I). La síntesis de ciertos intermedios utilizados allí se describe en la sección Preparaciones a continuación de los Ejemplos.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H (NMR) fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se indican en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano, usando abreviaturas convencionales para la designación de picos mayores: p. ej., s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete; br, ancho. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: HRMS, espectrometría de masas de alta resolución; hplc, cromatografía de líquidos de alto rendimiento; nOe, efecto nuclear Overhauser; m.p., punto de fusión; CDCl_3 , deuterocloroformo; $\text{D}_6\text{-DMSO}$, deuterodimetilsulfóxido; CD_3OD , deuterometanol. Si se usó cromatografía en capa fina (TLC), se refiere a TLC sobre gel de sílice, usando placas de gel de sílice 60 F_{254} , R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente de disolvente en una placa de TLC.

EJEMPLO 1

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]etanol



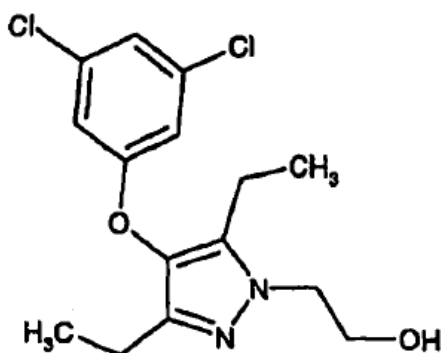
20 Se añadió 2-hidroxietil hidrazina (21,5 μL , 0,316 mmol) a una disolución agitada de la β -dicetona de la Preparación 1 (75 mg, 0,287 mmol) en etanol (2,9 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno, y la disolución anaranjada resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2M (10 ml) y salmuera (10 ml), y luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite viscoso anaranjado. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (10:1, en volumen), luego diclorometano para proveer el compuesto del título (32 mg) en forma de un polvo blanco, m.p. 114-115°C.

30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,30 (t, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,79 (s, 2H), 7,01 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 301.

Microanálisis: Encontrado: C, 51,76; H, 4,64; N, 9,20. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ requiere C, 51,85; H, 4,69; N, 9,30%.

EJEMPLO 2

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etanol

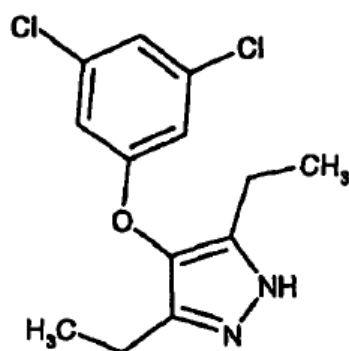


3,5-Diclorofenol (501 mg, 3,07 mmol), carbonato de potasio (467 mg, 3,38 mmol) y finalmente yoduro de sodio (461 mg, 3,07 mmol) se añadieron en secuencias a una disolución agitada de la clorocetona de la Preparación 2 (500 mg, 3,07 mmol) en acetona (15 ml), a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, produciendo una suspensión anaranjada/roja. La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas, produciendo una suspensión amarilla. Después de enfriar la mezcla se diluyó con agua (10 ml), y la acetona se eliminó a presión reducida en una campana de humos (advertencia: posible gas lacrimógeno residual). El residuo se diluyó con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con diclorometano (1x20 ml, 2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar 4-(3,5-diclorofenoxy)-3,5-heptanodiona bruta en forma de un aceite anaranjado (777 mg). Una porción de la 4-(3,5-diclorofenoxy)-3,5-heptanodiona bruta (250 mg, aprox. 0,865 mmol) se disolvió en etanol (8,6 ml) y se trató con 2-hidroxietil hidrazina (65 μ L, 0,951 mmol). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas, produciendo una disolución roja. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La disolución resultante se lavó con ácido clorhídrico 2M (10 ml), disolución de hidróxido sódico 1N (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite anaranjado (102 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metano:diclorometano (5:95, en volumen) para proveer el compuesto del título (23 mg) en forma de un aceite anaranjado que se purificó hasta un sólido ceroso en reposo

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 3,69 (br.s, 1H), 4,02 (m, 4H), 6,76 (s, 2H), 6,97 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 329.

EJEMPLO 3

4-(3,5-Diclorofenoxy)-3,5-dietil-1H-pirazol

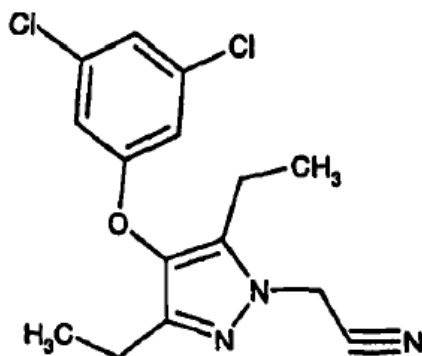


Una mezcla de la clorocetona de la Preparación 2 (5 g, 30,8 mmol), 3,5-diclorofenol (5 g, 30,8 mmol), carbonato de cesio (10 g, 30,8 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, se eliminó el sólido por filtración y se lavó con diclorometano (100 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en etanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (1,5 ml, 30,8 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos bajo nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con éter pentano (1:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (5,5 g) en forma de un aceite amarillo que se solidificó en reposo para dejar un sólido amarillo, m.p. 114-115°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (6H, t), 2,48 (4H, q), 6,78 (2H, s), 6,95 (1H, s). LRMS (terropulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 285.

Microanálisis: Encontrado: C, 54,93; H, 5,05; N, 9,94. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ requiere C, 54,75; H, 4,95; N, 9,82%.

EJEMPLO 4

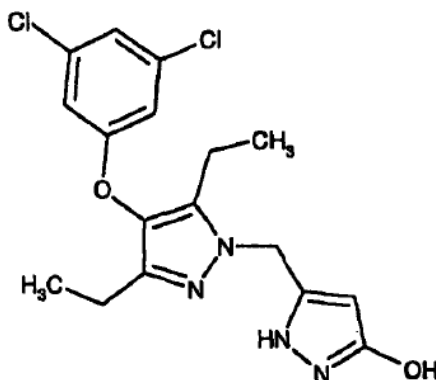
5 [4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetonitrilo

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 470 mg, 11,8 mmol) a una disolución agitada de 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol (3 g, 10,5 mmol, Ejemplo 3) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó por 5 minutos, tiempo durante el cual se desprendió hidrógeno, y después se añadió bromoacetonitrilo (0,81 ml, 11,6 mmol). La disolución amarilla se tornó parda oscura y se formó un precipitado. Se añadió más N,N-dimetilformamida (5 ml) para ayudar a la disolución, y después de 45 minutos la mezcla de reacción se inactivó por adición de agua (1 ml). La mezcla se repartió entre agua (150 ml) y éter dietílico (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano para proveer el compuesto del título (3,2 g) en forma de un polvo amarillo, m.p. 70-72°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,14 (6H, m), 2,38 (2H, q), 2,56 (2H, q), 4,92 (2H, s), 6,75 (2H, s), 7,00 (1H, s).

Microanálisis: Encontrado: C, 55,43; H, 4,69; N, 12,71. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ requiere C, 55,57; H, 4,60; N, 12,96%.

EJEMPLO 5

20 5-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]-1H-pirazol-3-ol

Una mezcla del éster (120 mg, 0,29 mmol) de la Preparación 3, hidrato de hidrazina (16 mg, 0,29 mmol) y etanol (5 ml) se agitó y calentó a 60°C durante 2 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el sólido blanco resultante se agitó en acetato de etilo y luego se recogió por filtración para dar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 142-144°C.

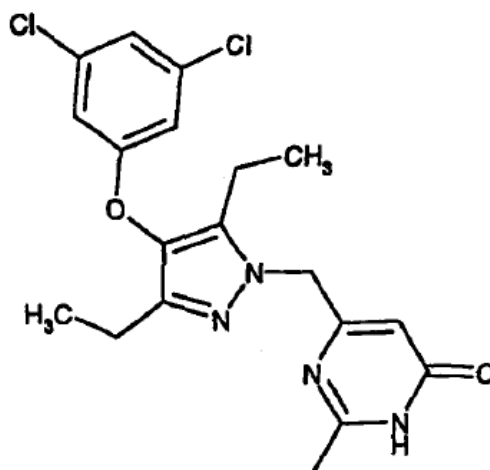
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 0,89 (3H, t), 0,99 (3H, t), 2,26 (2H, q), 2,45 (2H, q), 5,01 (2H, s), 5,19 (1H, s), 6,88 (2H, s), 7,21 (1H, s).

LRMS (electropulverización): m/z $[M-H^+]$ 379.

Microanálisis: Encontrado: C, 55,39; H, 4,72; N, 14,69. $C_{17}H_{18}Cl_2N_4O_2$ requiere C, 53,56; H, 4,76; N, 14,69%.

EJEMPLO 6

6- $\{[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil\}$ -2-metil-4(3H)-pirimidinona



5

Una mezcla del éster (140 mg, 0,34 mmol) de la Preparación 3, hidrocloreto de acetamida (95 mg, 1,0 mmol), etóxido sódico (68 mg, 1,0 mmol) y etanol (5 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 1 hora bajo nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dejar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (100 mg).

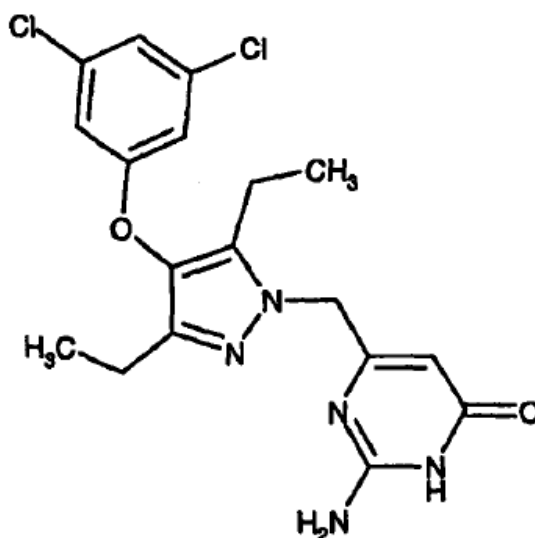
10

1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1,10 (3H, t), 1,19 (3H, t), 2,48 (7H, m), 5,08 (2H, s), 5,72 (1H, s), 6,82 (2H, s), 7,03 (1H, s).

LRMS (termpulverización): m/z $[MH^+]$ 407.

EJEMPLO 7

15 2-Amino-6- $\{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil\}$ -4(3H)-pirimidinona



Una mezcla del éster (150 mg, 0,365 mmol) de la Preparación 3 e hidrocloreto de guanidina (104 mg, 1,08 mmol) y etóxido sódico (73 mg, 1,08 mmol) en etanol (5 ml) se agitó y calentó a 70°C durante 3 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en diclorometano (50

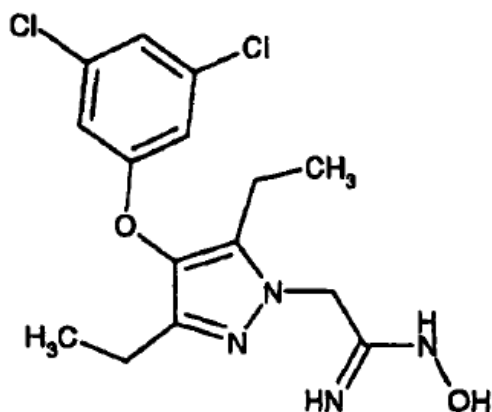
ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:10:1, en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg), m.p. 238-240°C.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 0,91 (3H, t), 0,99 (3H, t), 2,29 (2H, q), 2,44 (2H, q), 4,75 (1H, s), 4,81 (2H, s), 6,58 (2H, br,s), 6,87 (2H, s), 7,22 (1H, s).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 408.

EJEMPLO 8

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-N-hidroxietanimidamida



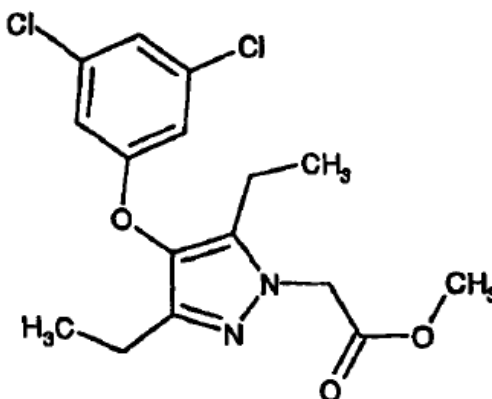
10 Se añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (1,1 g, 15,8 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15,2 mmol) a una suspensión del nitrilo (1 g, 3,1 mmol) del Ejemplo 4 en una mezcla de metanol (25 ml) y agua (10 ml) que luego se calentó a reflujo durante 3 días. Después de enfriar, la mezcla se extrajo con diclorometano (2x250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proveer el producto en forma de un sólido blanco (1,1g), m.p. 128-130°C.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ = 1,10 (6H, m), 2,40 (2H, q), 2,60 (2H, q), 4,65 (2H, s), 6,90 (2H.S), 7,10 (1H, s).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 357.

EJEMPLO 9

[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetato de metilo



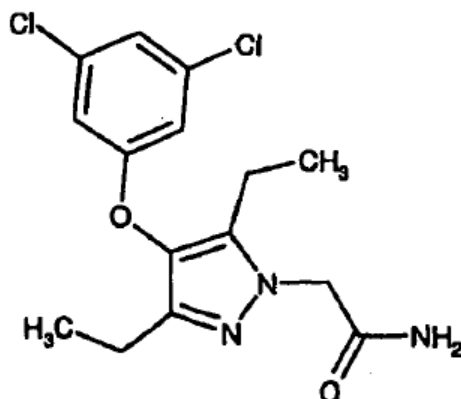
20 Se añadieron bromoacetato de metilo (984 μL , 10 mmol) y luego hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 801 mg, 20,1 mmol) a una disolución agitada del pirazol (2,6 g, 9,12 mmol) del Ejemplo 3 en N,N'-dimetilformamida seca (25 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a 0°C se añadió agua enfriada con hielo (100 ml) y la mezcla se extrajo con éter (3x50 ml). Las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (20:80, en volumen) para dar el compuesto del título (780 mg) en forma de un aceite amarillo que cristalizó parcialmente en reposo.

25

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (6H, m), 2,44 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,80 (2H, s), 6,69 (2H, s), 6,99 (1 H,s).

LRMS (termpulverización): m/z [MH^+] 357.

EJEMPLO 10

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetamida

5

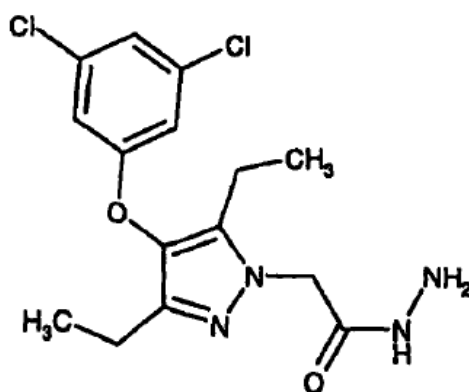
Se añadió 1,1'-carbonil diimidazol (71 mg, 0,44 mmol) a una disolución agitada del ácido (125 mg, 0,36 mmol) de la Preparación 4 en N,N-dimetilformamida seca a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió amoníaco acuoso concentrado ($d=0,880\text{g/cm}^3$, aprox. 0,1 ml, aprox. 1,8 mmol) y se siguió agitando durante 10 minutos. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg), m.p. 164-166°C.

10

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (6H, m), 2,50 (4H, m), 4,70 (2H, s), 5,50 (1H, br, s), 6,21 (1H, br, s), 6,78 (2H, s), 7,04 (1H, s).

15 LRMS (termpulverización): m/z [MH^+] 342.

EJEMPLO 11

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetohidrazida

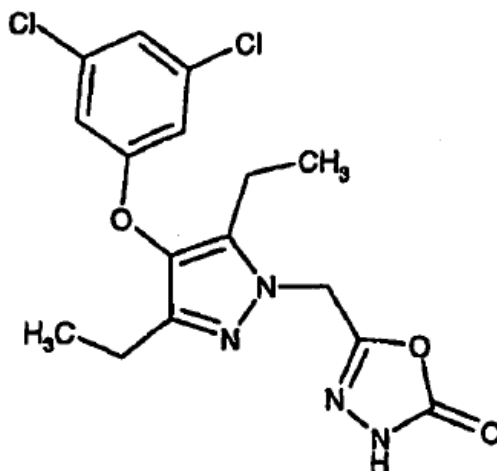
20

Se añadió hidrato de hidrazina (520 μL , 10,9 mmol) a una disolución del éster (780 mg, 2,18 mmol) del Ejemplo 9 en etanol (25 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (550 g) en forma de un sólido blanco, m.p. $>250^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ = 1,10 (6H, m), 2,39 (2H, q), 2,55 (2H, q), 4,72 (2H, s), 6,93 (2H, S), 7,09 (1H, s).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 357.

25 EJEMPLO 12

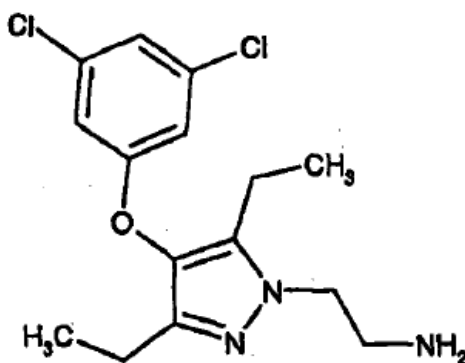
5-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Una disolución agitada de la hidrazina (275 mg, 0,77 mmol) del Ejemplo 11 y 1,1'-carbonil diimidazol (187 mg, 1,16 mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen) para proveer el compuesto del título (112 mg) en forma de un sólido blanco; m.p. 138-142°C.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (6H, m), 2,40 (2H, q), 2,55 (2H, q), 5,07 (2H, s), 6,76 (2H, s), 6,98 (1H, s), 10,45 (1H, br. s).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 383.

EJEMPLO 13

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etilamina

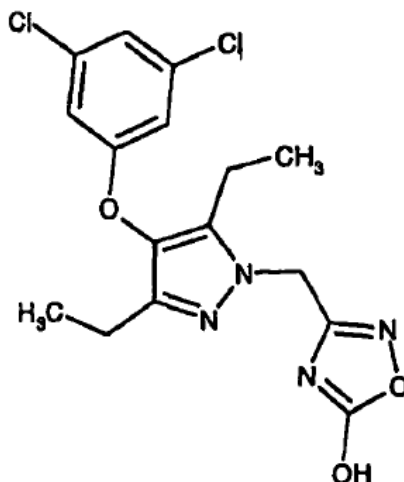
Una mezcla del pirazol (390 mg, 1,37 mmol) del Ejemplo 3 e hidrocloreuro de cloroetilamina (238 mg, 2,05 mmol) se agitó y calentó a 150°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 ml) y diclorometano (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (90:10, en volumen) para dar el compuesto del título (244 mg) en forma de un aceite pardo.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,09 (6H, m), 2,41 (2H, q), 2,52 (2H, q), 3,18 (2H, t), 4,02 (2H, t), 6,78 (2H, s), 6,99 (1H, s).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 330.

Microanálisis: Encontrado: C, 52,28; H, 5,70; N, 11,75. C₁₅H₁₉Cl₂N₃O.H₂O requiere C, 52,03; H, 6,11; N, 12,14%.

EJEMPLO 14

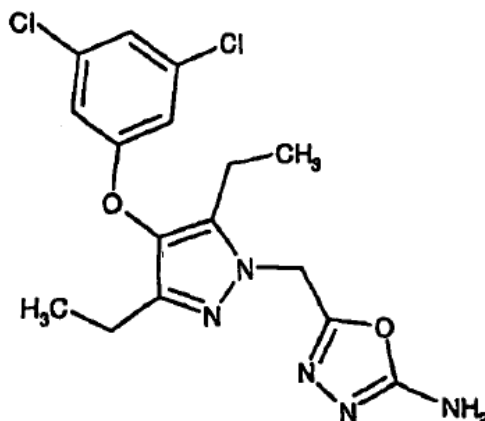
3-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-ol

Se añadió cloroformiato de etilo (0,30 ml, 3,08 mmol) a una disolución agitada de la amidoxima del Ejemplo 8 (500 mg, 1,39 mmol) en piridina (8 ml) a 0°C bajo nitrógeno, y la disolución resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en una mezcla de agua (4 ml), tetrahidrofurano (4 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó 2 días más. La disolución resultante se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 2M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano-acetato de etilo (50:50, en volumen) para proveer un sólido blanco. El sólido se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (1 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (10 ml) y después se calentó a reflujo durante 24 horas. La disolución resultante se diluyó con ácido clorhídrico 2M (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto del título (113 mg) en forma de un sólido blanco; m.p. 94-96°C.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (m, 6H), 2,56 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [M-(H⁺)] 381.

EJEMPLO 15

5-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]-1,2,4-oxadiazol-2-amina

Se añadió bromuro de cianógeno (49 mg, 0,462 mmol) a una disolución agitada de la hidrazida del Ejemplo 11 (150 mg, 0,420 mmol) en etanol (30 ml), a temperatura ambiente, bajo nitrógeno y la disolución resultante se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (98:1,75:0,25, en volumen) para dar el compuesto del título (71 mg) en forma de un polvo blanco, m.p. 226-228°C.

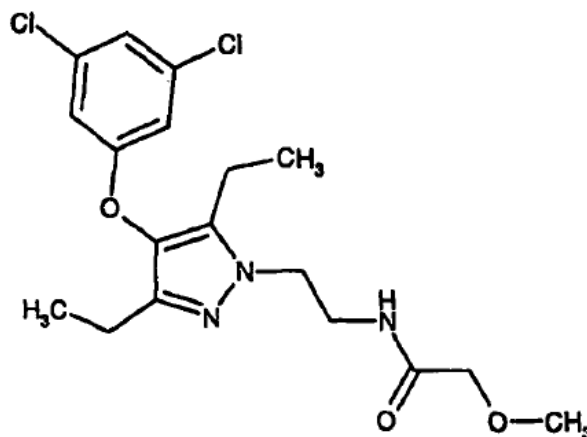
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (m, 6H), 2,29 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,24 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 382.

5 Microanálisis: Encontrado: C, 49,82; H, 4,52; N, 17,81. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 49,69; H, 4,56; N, 18,11%.

EJEMPLO 16

N-{2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil}-2-metoxiacetamida



10 Una disolución del pirazol del Ejemplo 13 (53 mg, 0,161 mmol), hidrocloreto de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (34 mg, 0,178 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (22 mg, 0,178 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió a una disolución agitada de ácido metoxiacético (14,2 μL , 0,178 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y luego se concentró bajo una corriente de nitrógeno para dejar un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proveer el compuesto del título (54 mg) en forma de un sólido pardo, m.p. 75-76°C.

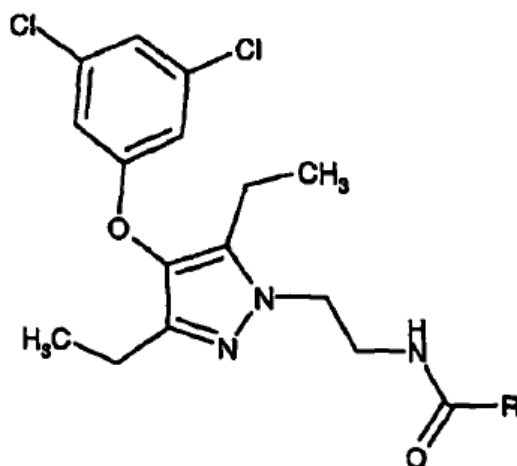
15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,21 (brs, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 400; [$\text{M}-(\text{H}^+)$] 398.

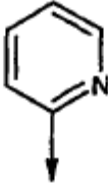
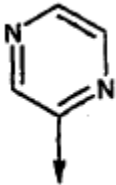
Microanálisis: Encontrado: C, 54,09; H, 5,79; N, 10,39. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ requiere C, 54,01; H, 5,79; N, 10,50%.

20 EJEMPLOS 17 Y 18

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

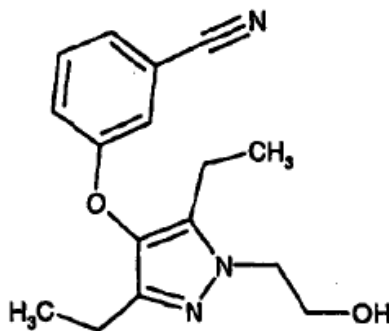


se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 16, usando el material de partida de ácido apropiado y el pirazol del Ejemplo 13.

Ejemplo Núm.	R	LRMS (termopulverización)	Datos analíticos
17		m/z [MH ⁺] 433	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,06 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,52 (br s, 2H), 8,55 (m, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 57,01; H, 5,08; N, 11,94. C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ requiere C, 58,21; H, 5,12; N, 12,03%.
18		m/z [MH ⁺]434	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,79 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,22 (br s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

5 EJEMPLO 19

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



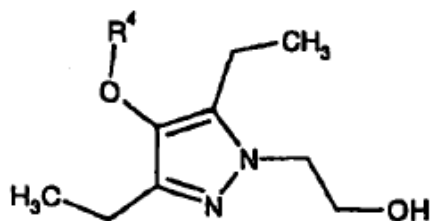
Una mezcla de la cloracetona de la Preparación 2 (243 mg, 1,50 mmol), 3-cianofenol (155 mg, 1,50 mmol), carbonato de cesio (488 mg, 1,50 mmol) y acetona (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, el sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El aceite se disolvió en etanol (10 ml), se añadió hidroxietilhidrazina (114 mg, 1,50 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. Se lavó una disolución del residuo en diclorometano (10 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2M (5 ml) y agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proveer el compuesto del título (80 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,68 (br s, 1H), 4,07 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (d, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 286; [MNa⁺] 308.

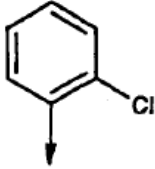
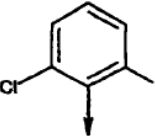
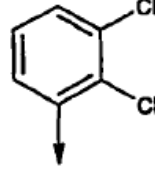
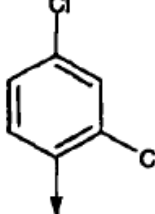
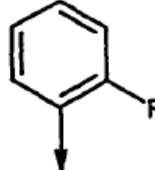
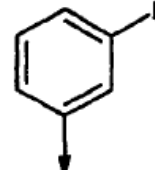
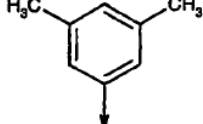
20 EJEMPLOS 20 A 38

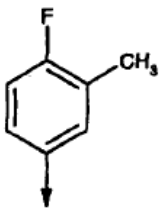
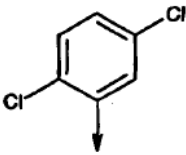
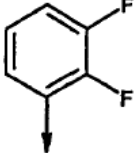
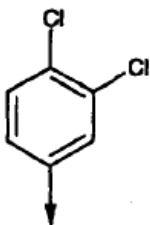
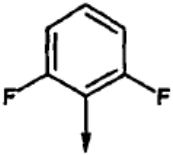
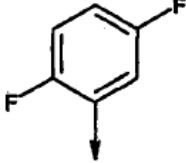
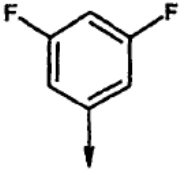
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:



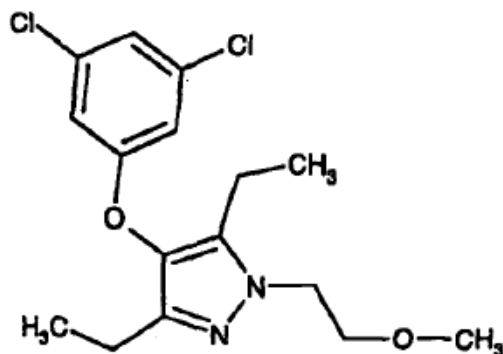
se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 19, usando los fenoles apropiados y la clorocetona de la Preparación 2.

Ejemplo Núm.	R ⁴	LRMS (termopulverización)	Datos analíticos
20		m/z [MH ⁺] 314.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,25 (q, 2H), 2,40 (q, 2H), 3,78 (br s, 1H), 4,00 (m, 4H), 7,34 (s, 2H).
21		m/z [MH ⁺] 320.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,56 (br s, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,72(s,1H). Masa exacta: Encontrado: 320,1165 [MH ⁺]; C ₁₆ H ₁₈ CIN ₃ O ₂ requiere 320,1161 [MH ⁺].
22		m/z [MH ⁺] 304.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 4,60 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 7,14 (m, 2H).
23		m/z [MH ⁺] 295.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 2,41 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 3,78 (br s, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 7,21 (m, 2H). Microanálisis: Encontrado: C, 60,88; H, 6,49; N, 9,40. C ₁₅ H ₁₉ CIN ₂ O ₂ requiere C, 61,12; H, 6,50; N, 9,50%.
24		m/z [MH ⁺] 295.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41, (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,79 (br s, 1H), 4,05 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,19 (t, 1H).

Ejemplo Núm.	R ⁴	LRMS (termopulverización)	Datos analíticos
25		M/z [MH ⁺] 295.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,40 (d, 1H).
26		M/z [MH ⁺] 329.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,01 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,84 (br s, 1H), 3,99 (m, 4H), 7,01 (t, 1H), 7,30 (d, 2H). Masa exacta: Encontrado: 329,0822 [MH ⁺]; C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ requiere 329,0818 [MH ⁺].
27		m/z [M-(H ⁺)] 328.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,10(t, 1H).
28		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,09 (d, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,66; H, 5,54; N, 8,12. C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 54,72; H, 5,51; N, 8,51%.
29		m/z [MH ⁺] 279.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,79 (br s, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,71 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,12(m, 1H).
30		m/z [MH ⁺] 279.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,43 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,78 (brs, 1H), 4,04 (m, 4H), 6,59 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,20 (m, 2H).
31		m/z [MH ⁺] 289.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,90 (br s, 1H), 4,05 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 6,62 (s, 1H).

Ejemplo Núm.	R ⁴	LRMS (termopulverización)	Datos analíticos
32		m/z [MH ⁺] 293.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,31 (q, 2H), 3,83 (br s, 1H), 4,03 (m, 4H), 6,60 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,88 (m, 1H).
33		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 4,06 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,34 (d, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,84; H, 5,67; N, 8,48. C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 54,72; H, 5,51; N, 8,51 %.
34		m/z [MH ⁺] 297.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (3,3H), 1,12 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,68 (brs, 1H), 4,01 (m, 4H), 6,47 (m, 1H), 6,77 (m, H), 6,86 (m, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 60,57; H, 6,23; N, 9,52. C ₁₅ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 60,80; H, 6,12; N, 9,45%.
35		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,73 (br s, 1H), 4,08 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,31 (d, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,70; H, 5,54; N, 8,50. C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 54,72; H, 5,51; N, 8,51%.
36		m/z [MH ⁺] 297.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,49 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,99 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 6,99 (m, 1H).
37		m/z [MH ⁺] 297.	¹ H (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,70 (br s, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,46 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 7,08 (m, 1H).
38		m/z [MH ⁺] 297.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,72 (br s, 1H), 4,05 (m, 4H), 6,43 (m, 3H).

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol



- 5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 34 mg, 0,850 mmol) a una disolución agitada de 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol del Ejemplo 3 (200 mg, 0,701 mmol) y bromuro de metoxietilo (117 mg, 0,850 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (2 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C por 45 minutos durante los cuales se desprendió hidrógeno y la disolución amarilla se tornó de color pardo oscuro. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en
- 10 columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:éter dietílico (80:20, en volumen) para proveer el compuesto del título (140 mg) en forma de un aceite incoloro.

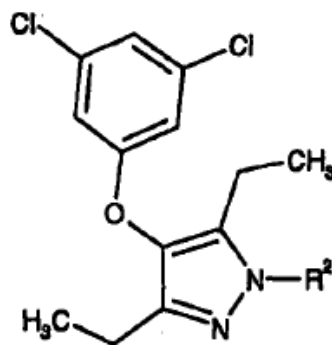
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,09 - 1,15 (m, 6H), 2,41 - 2,49 (q, 2H), 2,51 - 2,57 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,74 - 3,78 (t, 2H), 4,15 - 4,17 (t, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).

LRMS (termpulverización): m/z [MH^+] 343.

- 15 Microanálisis: Encontrado: C, 56,25; H, 5,94; N, 7,95. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ requiere C, 55,99; H, 5,87; N, 8,16%.

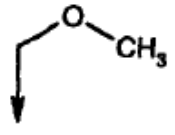
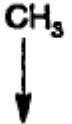
EJEMPLOS 40 Y 41

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

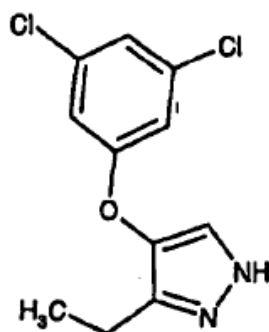


- 20 se prepararon mediante un método similar a aquel del Ejemplo 39, usando los haluros apropiados y el pirazol del Ejemplo 3.

Ejemplo Núm.	R^2	LRMS (termpulverización)	Datos analíticos

40		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,13 - 1,18 (m, 6H), 2,45 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,37 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,02 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,72; H, 5,46; N, 8,40. C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 54,72; H, 5,51; N, 8,51%.
41		m/z [MH ⁺] 299.	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,15 (m, 6H), 2,48 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,82 (s, 2H), 7,01 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 56,08; H, 5,37; N, 9,29. C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O requiere C, 56,20; H, 5,39; N, 9,36%.

EJEMPLO 42

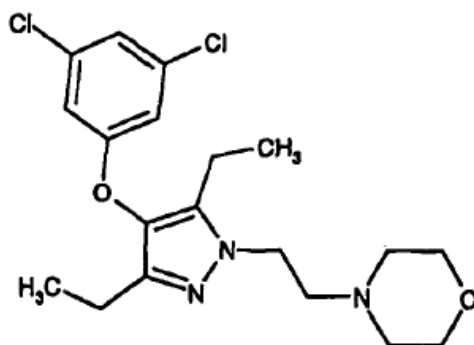
4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol

- 5 Una disolución de la enamina de la Preparación 6 (2,88 g, 10,0 mmol) e hidrato de hidrazina (0,49 ml, 10,0 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar se añadió más hidrato de hidrazina (0,49 ml, 10,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen) y luego ciclohexano:acetato de etilo (60:40, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (620 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,23 (t, 3H), 2,66 (q, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,40 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 257; [M-(H⁺)] 255.

EJEMPLO 43

4-{2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil}morfolina

15

Se añadió gota a gota tetróxido de osmio (1,00 ml de una disolución al 2,5% p/v en terc-butanol) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 64 (3,00 g, 9,23 mmol) y peryodato sódico (4,93 g, 23,1 mmol) en acetona (90 ml) y

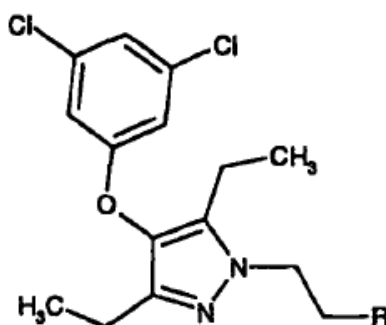
5 agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco después de 5 minutos, y la suspensión se agitó durante otras 3 horas. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml), y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proveer un aldehído intermedio. Se disolvió una alícuota del aldehído (100 mg, 0,305 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadieron morfolina (30 mg, 0,344 mmol) y ácido acético glacial (17,1 μ L, 0,305 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro (95 mg, 0,451 mmol) en una porción, y la reacción se agitó durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 ml) y se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico 2M (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para dar el compuesto del título (125 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,06 (m, 6H), 2,12 (m, 8H), 2,75 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,95 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 398.

15 Microanálisis: Encontrado: C, 57,18; H, 6,31; N, 10,36. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere C, 57,29; H, 6,33; N, 10,55%.

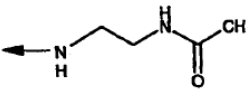
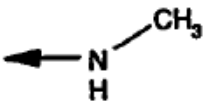
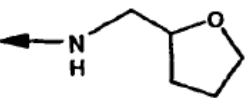
EJEMPLOS 44 A 49

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

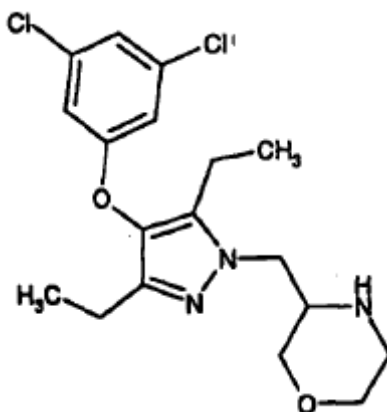


20 se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 43, usando el material de partida de amina apropiado y el pirazol del Ejemplo 64.

Ejemplo Núm.	R	LRMS (termopulverización)	Datos analíticos
44		m/z $[\text{MH}^+]$ 386.	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,09 - 1,17 (m, 6H), 2,40 - 2,47 (q, 2H), 2,50 - 2,56 (q, 2H), 2,80 - 2,82 (t, 2H), 3,07 - 3,11 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,47 - 3,51 (t, 2H), 4,09 - 4,11 (t, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).
45		m/z $[\text{MH}^+]$ 439.	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (m, 6H), 2,00 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,77 (q, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,92 (s, 1H).
46		m/z $[\text{MH}^+]$ 356.	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (m, 6H), 2,23 (s, 6H), 2,38 (q, 2H), 2,45 (q, 2H), 2,69 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).

Ejemplo Núm.	R	LRMS (termopulverización)	Datos analíticos
47		m/z [MH ⁺] 413.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (m, 6H), 1,59 (br s, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 6,09 (br s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,95 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,86; H, 6,32; N, 13,33. C ₁₉ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ requiere C, 55,21; H, 6,34; N, 13,55%. m.p. 69-70°C.
48		m/z [MH ⁺] 342.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (m, 7H), 2,39 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,49 (q, 2H), 3,00 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,96 (s, 1H).
49		m/z [MH ⁺] 412.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,05 (m, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 2,42 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,98 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 57,78; H, 6,68; N, 9,90. C ₂₀ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ requiere C, 58,13; H, 6,61. N, 10,17%.

EJEMPLO 50

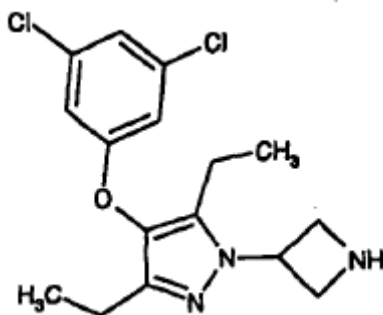
3-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]morfolina

- 5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 37 mg, 0,925 mmol) a una disolución agitada del mesilato de la Preparación 11 (273 mg, 0,925 mmol) y el pirazol del Ejemplo 3 (220 mg, 0,772 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (4 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 50°C por 3 horas durante las cuales la disolución amarilla se tornó parda oscura. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo en acetato de etilo (20 ml) se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El aceite se disolvió en diclorometano (3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1M (2x5 ml). Las fases acuosas combinadas se neutralizaron con carbonato sódico y se extrajeron con acetato de etilo (3x20 ml). Las capas de acetato de etilo combinado se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto

bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (3 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,87 (d, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,00 (1H, s). LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 384.

EJEMPLO 51

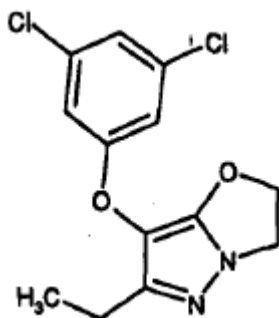
1-(3-Azetidinil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 30 mg, 0,750 mmol) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 3 (200 mg, 0,702 mmol) y metanosulfonato de 1-benzhidril-3-azetidino (222 mg, 0,702 mmol) (véase J. Org. Chem., 1972, 37, 3953) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (30 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con éter (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano para proveer el intermedio (60 mg) en forma de un aceite amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió 1-cloroetilcloroformiato (20 µL, 0,182 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (5 ml) y la disolución resultante se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para dar el compuesto del título (17 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,87 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,07 (q, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,01 (m, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 340.

EJEMPLO 52

7-(3,5-Diclorofenoxi)-6-etil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol

El triflato de la Preparación 15 (282 mg, 0,500 mmol), tributilvinilestaño (175 µL, 0,600 mmol), acetona de paladio dibencilideno (23 mg, 0,025 mmol), trifenil arsina (12 mg, 0,040 mmol) y cloruro de litio (64 mg, 1,50 mmol) se calentaron en N,N-dimetilformamida (3 ml) a 80°C bajo nitrógeno durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto

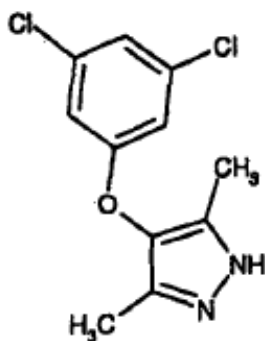
se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen) para dar el compuesto del título (34 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,03 (t, 2H), 6,89 (s, 2H), 7,02(s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 299.

5 EJEMPLO 53

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol



Una mezcla de 3-cloro-2,4-pentanediona (5,00 g, 37,0 mmol), 3,5-diclorofenol (6,03 g, 37,0 mmol), carbonato de cesio (12,0 g, 37,0 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (1,85 g, 37,0 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (30:70, en volumen) para dar el compuesto del título (3,00 g) en forma de un aceite amarillo que se solidificó en reposo para dejar un sólido amarillo, m.p. 85-87°C.

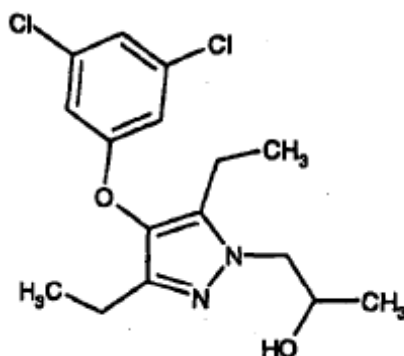
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,14 (s, 6H), 5,24 (br s, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 257.

Microanálisis: Encontrado: C, 49,58; H, 4,06; N, 11,05. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 49,98; H, 4,12; N, 10,60%.

EJEMPLO 54

1-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-2-propanol

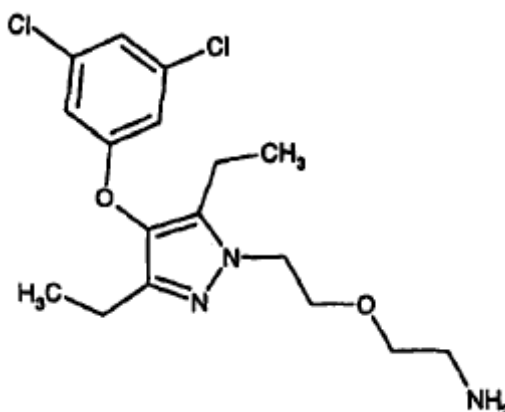


Se añadió gota a gota tetróxido de osmio (1,00 ml de una disolución al 2,5% p/v en terc-butanol) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 64 (3,00 g, 9,23 mmol) y peryodato sódico (4,93 g, 23,1 mmol) en acetona (90 ml) y agua (30 ml) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco después de 5 minutos, y la suspensión se agitó durante otras 3 horas. El sólido se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el aldehído intermedio. Se disolvió una alícuota del aldehído (250 mg, 0,765 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se conservó en nitrógeno. En un matraz separado, se añadió tricloruro de cerio anhidro (377 mg, 1,53 mmol) a una disolución agitada de bromuro de metil magnesio (0,51 ml de una disolución 3M en éter, 1,53 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y se añadió gota a gota el aldehído en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 12 horas y la reacción se inactivó luego con ácido acético acuoso 1M a

temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano: acetato de etilo (70:30, en volumen) para proveer el compuesto del título (30 mg) en forma de un aceite incoloro.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,21 (d, 2H), 2,40 (q, 2H), 2,47 (q, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,24 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,98 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 343.

EJEMPLO 55

2-{2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etoxi}etanamina

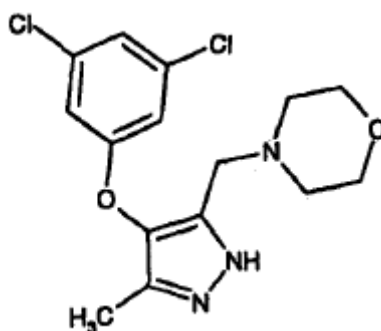
- 10 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 24 mg, 0,600 mmol) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 2 (100 mg, 0,303 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) seca a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió hidrocloreto de 2-cloroetilamina (53 mg, 0,455 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 0°C, se añadieron más hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 24 mg, 0,600 mmol) e hidrocloreto de 2-cloroetilamina (53 mg, 0,455 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con la adición de agua (5 ml) y se extrajo con éter (10 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2M (30 ml). El ácido se neutralizó con carbonato de sodio sólido y se extrajo con éter (3x20 ml). Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco (95:4:1, en volumen) para dar el compuesto del título (21 mg) en forma de un aceite incoloro.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 372.

EJEMPLO 56

4-{[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil}morfolina

Se añadió morfolina (140 μL , 1,59 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 8 (200 mg, 0,531 mmol) en isopropanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora,

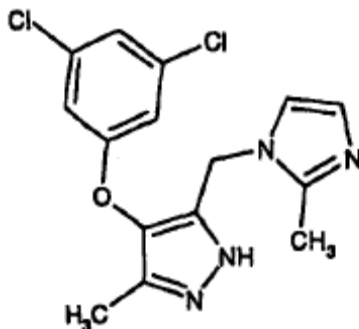
se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para proveer el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,13 (s, 3H), 2,42 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 6,79 (s,2H), 7,02 (s, 1H).

5 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 342.

EJEMPLO 57

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-pirazol



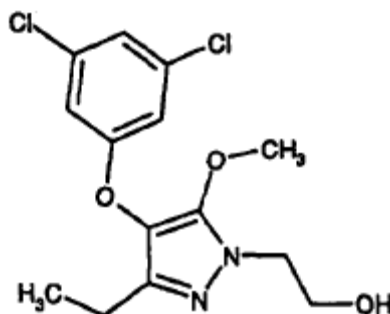
10 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 32 mg, 0,800 mmol) a una disolución agitada de 2-metilimidazol (65 mg, 0,800 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 10 minutos, luego se añadió el bromuro de la Preparación 8 (100 mg, 0,261 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo en acetato de etilo (20 ml) se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4,5:0,5, en volumen) para proveer el compuesto del título (10mg) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,03 (s, 1H).

20 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 337.

EJEMPLO 58

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-metoxi-1H-pirazol-1-il]etanol



25 El triflato de la Preparación 15 (282 mg, 0,500 mmol) se disolvió en metanol (3 ml) y se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (18 mg, 0,025 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C en una atmósfera de monóxido de carbono (345 kPa, 50 psi) durante 10 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El aceite se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (0,5 ml), ácido acético glaciado (1,0 ml) y agua (0,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se eliminó en una corriente de nitrógeno para dejar un sólido amarillo, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetonitrilo (95:5, en volumen) y luego diclorometano:acetonitrilo (90:10, en volumen) para proveer el compuesto del título (6 mg) en forma de un aceite incoloro.

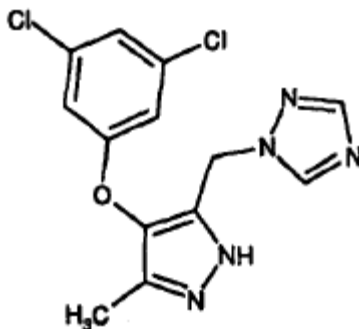
30

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 3,44 (br s, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,23 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 7,09 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 331.

EJEMPLO 59

5 1-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-1H-1,2,4-triazol



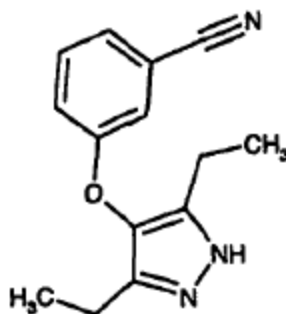
Una suspensión del bromuro de la Preparación 8 (100 mg, 0,264 mmol), 1,2,4-triazol (92 mg, 1,32 mmol) y carbonato de sodio (140 mg, 1,32 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 100°C durante 12 horas. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x2 0ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite claro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco (95:4,5:0,5, en volumen) para dar el compuesto del título (62 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,16 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,04 (s, 1H).

15 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 324.

EJEMPLO 60

3-[3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzocitrilo



Se añadió hidrato de hidrazina (153 μL , 3,14 mmol) a una disolución agitada de la β -dicetona de la Preparación 9 (771 mg, 3,14 mmol) en etanol (16 ml), y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (75:25, en volumen) para dar el compuesto del título (712 mg) en forma de un sólido amarillo, m.p. 81-84°C.

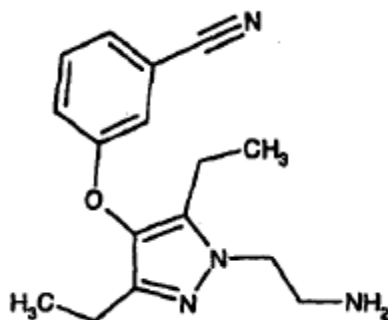
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (t, 6H), 2,47 (q, 4H), 7,11 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,35 (t, 1H).

25 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 242.

Microanálisis: Encontrado: C, 69,03; H, 6,43; N, 17,20. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,13\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 69,02; H, 6,31; N, 17,25%.

EJEMPLO 61

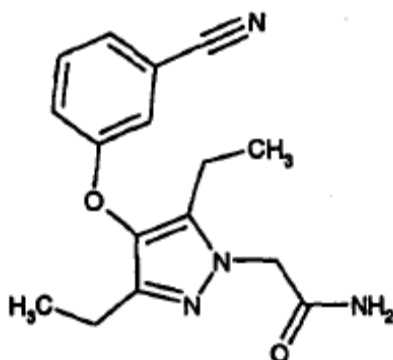
3-[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzocitrilo



5 El pirazol del Ejemplo 60 (200 mg, 0,829 mmol) e hidrocloreto de 2-cloroetilamina (144 mg, 1,24 mmol) se calentaron como una fusión a 150°C durante 17 horas. Después de enfriar, el sólido se disolvió en hidrógenocarbonato saturado acuoso (15 ml) y se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 2M (20 ml) y la capa acuosa se neutralizó con carbonato de sodio sólido y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar una goma anaranjada. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (90:10) luego diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (124 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,18 (t 2H), 4,04 (t, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (t, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 285.

EJEMPLO 62

2-[4-(3-Cianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetamida

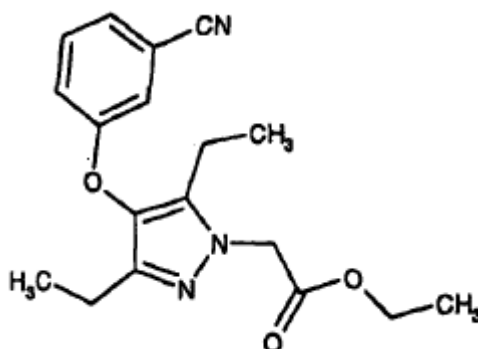
15 Se añadió una disolución saturada de amoníaco en metanol (2,3 ml) al éster del Ejemplo 63 (75 mg, 0,229 mmol) en un vial a temperatura ambiente, luego el vial se selló y se calentó a 75°C durante 17 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dejar un sólido de color crema. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, luego diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (49 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 159-160°C.

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,44 (br s, 1H), 6,22 (br s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (t, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 299.

Microanálisis: Encontrado: C, 64,20; H, 6,12; N, 18,79. C₁₆H₁₈N₄O₂ requiere C, 64,41; H, 6,08; N, 18,78%.

EJEMPLO 63

[4-(3-Cianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo



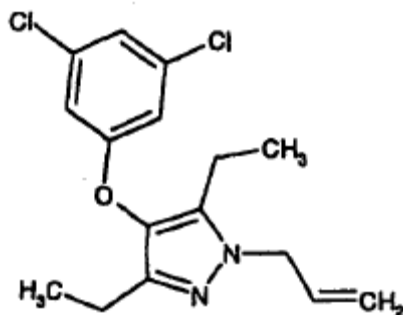
Una disolución de etilhidrazinoacetato (88 mg, 0,571 mmol) en etanol (2,0 ml) se añadió a una disolución agitada de la β -dicetona de la Preparación 9 (140 mg, 0,571 mmol) y trietilamina (88 μ L, 0,628 ml) en etanol (1,0 ml), y la disolución resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (75:25, en volumen) y luego acetato de etilo para dar el compuesto del título (131 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (m, 6H), 1,25 (t, 3H), 2,40 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (t, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 328.

EJEMPLO 64

1-Alil-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol



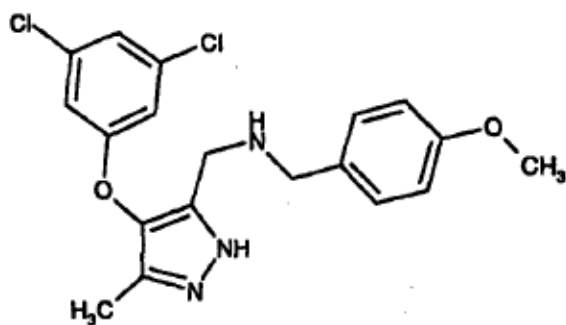
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 770 mg, 19,2 mmol) a una disolución agitada de bromuro de alilo (1,70 ml, 19,2 mmol) y el pirazol del Ejemplo 3 (5,00 g, 17,5 mmol) en N,N -dimetilformamida (20 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen) para dar el compuesto del título (5,00 g) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (m, 6H), 2,46 (m, 4H), 4,65 (d, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,99 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,99 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 325.

EJEMPLO 65

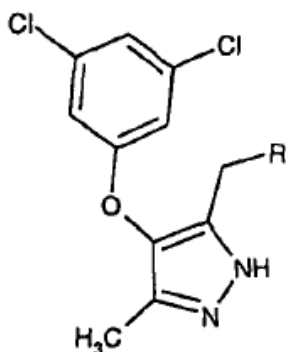
N-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-N-(4-metoxibencil)amina



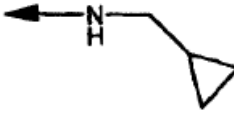
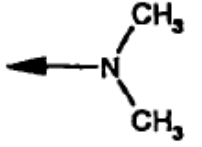
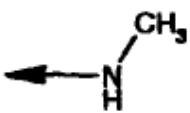
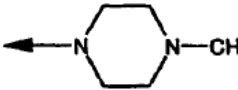
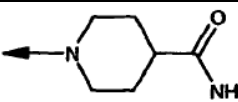
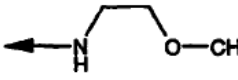
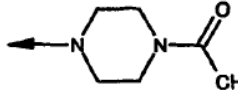
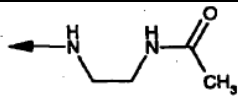
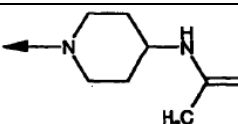
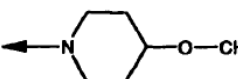
- 5 Se añadió 4-metoxibencilamina (0,104 ml, 0,800 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 8 (100 mg, 0,265 mmol) en isopropanol (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se diluyó con éter dietílico (20 ml), se lavó con carbonato de hidrógeno sódico acuoso (5 ml) y agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,13 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,83 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 7,17 (m, 2H). LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 392.

EJEMPLOS 66 A 75

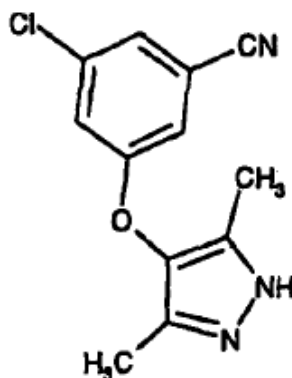
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:



- 15 se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 65, usando el material de partida de amina apropiado y el bromuro de la Preparación 8.

Ejemplo Núm.	R	LRMS (termopulverización)	Datos analíticos
66		m/z [MH ⁺] 326.	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 0,09 (m, 2H), 0,49 (q, 2H), 0,90 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,47 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).
67		m/z [MH ⁺] 300.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,08 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 3,31 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).
68		m/z [MH ⁺] 286.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,12 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).
69		m/z [MH ⁺] 355.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,08 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,31 (m, 8H), 3,36 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).
70		m/z [MH ⁺] 385.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,50 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,86 (s, 1H).
71		m/z [MH ⁺] 330.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,08 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).
72		m/z [MH ⁺] 383.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,02 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).
73		m/z [MH ⁺] 357.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): Δ = 1,92 (s, 3H). 2,09 (s, 3H). , 2,70 (m, 2H). 3,29 (m, 2H). 3,65 (s, 2H), 6,01 (s, 1H). 6,76 (s, 2H). 6,99 (s, 1H).
74		m/z [MH ⁺] 397.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,30 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 2,09 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).
75		m/z [MH ⁺] 370.	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).

EJEMPLO 76

3-Cloro-5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo

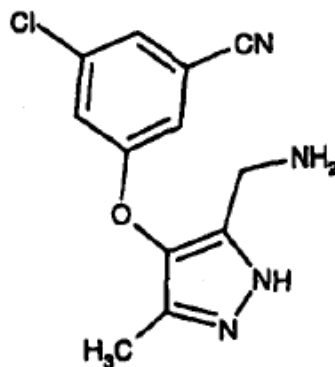
- 5 Se añadió hidrato de hidrazina (1,10 ml, 21,9 mol) a una disolución agitada de la β -dicetona de la Preparación 16 (5,50 g, 21,9 mmol) en ácido acético glaciar (22 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano y luego diclorometano:acetato de etilo (85:15, en volumen) para proveer el compuesto del título (4,80 g) en forma de un sólido amarillo, m.p. 136-140°C.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,09 (s, 6H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 248.

Microanálisis: Encontrado: C, 57,91; H, 4,03; N, 16,79. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OCl}$ requiere C, 58,19; H, 4,07; N, 16,97%.

EJEMPLO 77

3-[[5-(Aminometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo

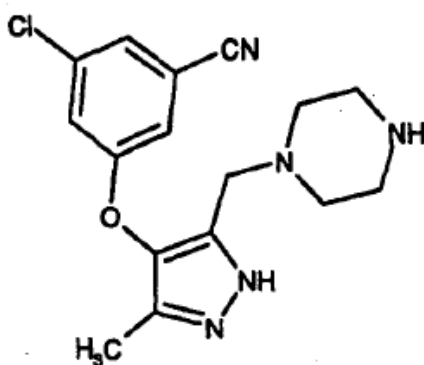
- 15 El bromuro de la Preparación 18 (300 mg, 0,800 mmol) se añadió a una disolución saturada de amoníaco en isopropanol (50 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml). La disolución de diclorometano se lavó con disolución acuosa de carbonato de sodio 1M (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (220 mg) en forma de una espuma blanca.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,14 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,08 (1H, s), 7,16 (1H, s), 7,31 (1H, s).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^-] 263.

EJEMPLO 78

- 25 3-Cloro-5-[[3-metil-5-(1-piperazinilmetil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



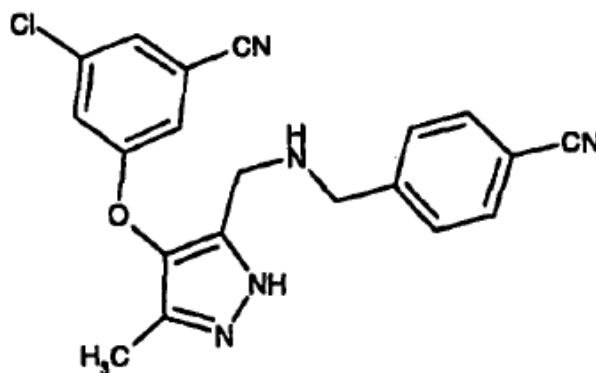
Se añadió t-butil-1-piperazinacarboxilato (1,17 g, 6,30 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 18 (500 mg, 1,40 mmol) en isopropanol (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (100 ml) y la disolución resultante se lavó con carbonato de sodio acuoso 1M (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proveer una espuma amarilla. La espuma se disolvió en diclorometano (10 ml), la disolución resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con carbonato de sodio acuoso 1M (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de una espuma blanca.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 332.

EJEMPLO 79

3-Cloro-5-[(5-[(4-cianobencil)amino]metil)]3-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



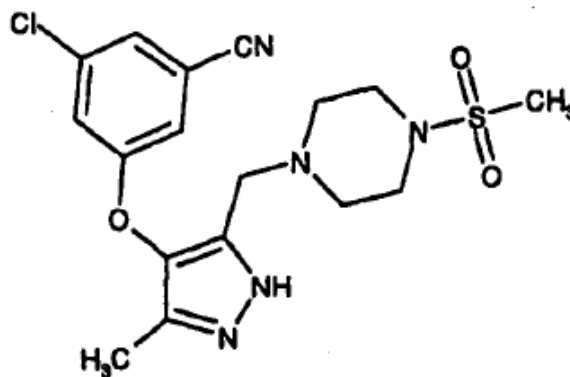
Una mezcla de 4-cianobenzaldehído (60 mg, 0,460 mmol), la amina del Ejemplo 77 (120 mg, 0,460 mmol), sulfato de magnesio (500 mg) y diclorometano (5 ml) se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol:acetato de etilo (5:95, en volumen) para proporcionar una espuma. La espuma se disolvió en metanol (5 ml), se añadió borohidruro de sodio (50 mg, 1,31 mmol) en una porción a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato sódico 1M (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (35 mg) en forma de una espuma blanca.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2,15 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 378.

EJEMPLO 80

3-Cloro-5-[(3-metil-5-[4-(metilsulfonil)-1-piperazinil]metil]-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



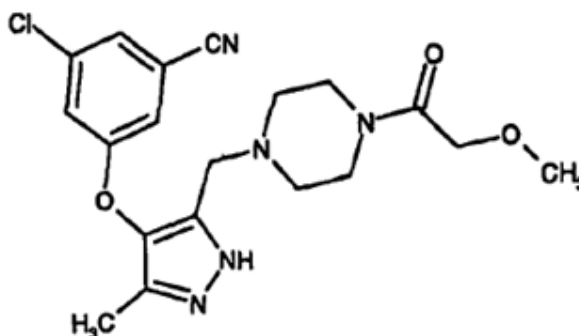
- 5 Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (19 μ l, 0,240 mmol) a una disolución agitada de la amina del Ejemplo 78 (80 mg, 0,240 mmol) y trietilamina (45 μ l, 0,288 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano y luego diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para dar el compuesto del título (65 mg) en forma de una espuma blanca.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,51 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,26 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 410.

EJEMPLO 81

- 15 3-Cloro-5-[(5-[4-(metoxiacetil)-1-piperazinil]metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



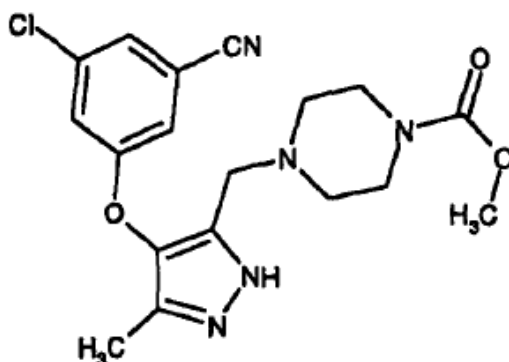
- 20 Se añadió N-bencil-N-ciclohexilcarbodiimida unida a polímero (624 mg de 1,3 mmol/g, 0,480 mmol) en una porción a una disolución agitada de ácido metoxiacético (37 μ l, 0,480 mmol) y la amina del Ejemplo 78 (80 mg, 0,240 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora, y el reactivo unido a polímero se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para dar el compuesto del título (45 mg) en forma de una espuma blanca.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2,11 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 3,37 (m, 7H), 3,51 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,26 (m, 1H).

- 25 LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 404.

EJEMPLO 82

4-[4-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-1-piperazinacarboxilato de metilo

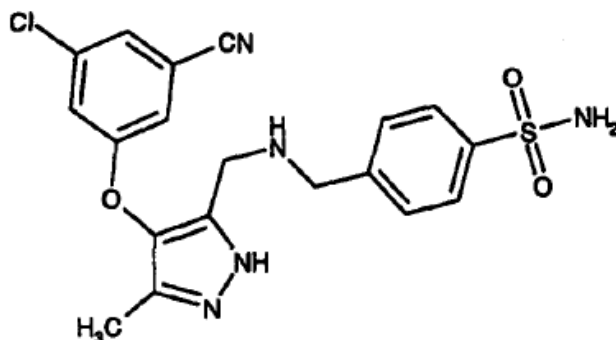


Se añadió gota a gota clorocarbonato de metilo (19 μ l, 0,240 mmol) a una disolución agitada de la amina del Ejemplo 78 (80 mg, 0,240 mmol) y trietilamina (45 μ l, 0,288 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 90 minutos y luego se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano y luego diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (55 mg) en forma de una espuma blanca.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,09 (s, 3H), 2,34 (m, 4H), 3,36 (m, 6H), 3,64 (s, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (m, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 390.

10 EJEMPLO 83

4-[[[4-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]amino]metil]bencenosulfonamida

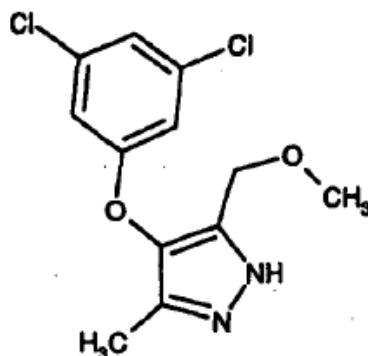


Se añadió trietilamina (125 μ l, 0,860 mmol) en una porción a una suspensión agitada de hidrócloruro de 4-aminometilbencenosulfonamida (144 mg, 0,590 mmol) y el bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,270 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a 70°C durante 1 hora y después hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano y luego diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para dar una espuma. La espuma se purificó adicionalmente usando una columna Phenomenex Luna C18, eluyendo con dietilamina:metanol (0,1:99,1, en volumen) para proveer el compuesto del título (8 mg) en forma de una espuma blanca.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 2,06 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,77 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 432.

EJEMPLO 84

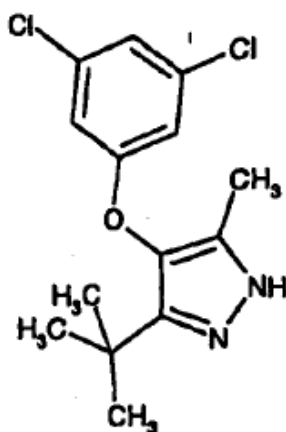
4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (60 mg) en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 8 (590 mg, 1,56 mmol) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C en atmósfera de monóxido de carbono (690 kPa, 100 psi) durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El aceite se disolvió en diclorometano (100 ml), y la disolución resultante se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con éter para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de un aceite incoloro.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,15 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 287.

EJEMPLO 85

3-terc-Butil-4-(3,5-diclorofenoxi)-5-metil-1H-pirazol

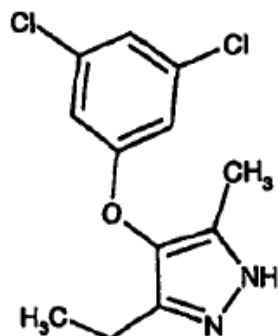
15 Una mezcla de la diona de la Preparación 19 (1,00 g, 5,68 mmol), 3,5-diclorofenol (930 mg, 5,68 mmol), carbonato de cesio (1,85 g, 5,68 mmol) y acetona (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio se disolvió en etanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (284 mg, 5,68 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (25:75, en volumen) para proveer el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite amarillo.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,30 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 6,81 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 299.

EJEMPLO 86

25 4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-metil-1H-pirazol



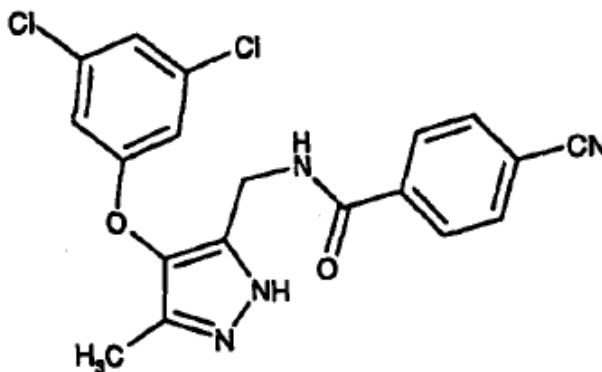
5 Una mezcla de la diona de la Preparación 50 (4,50 g, 30,8 mmol), 3,5-diclorofenol (5,00 g, 30,8 mmol), carbonato de cesio (10,0 g, 30,8 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar, el sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio se disolvió en etanol (40 ml), se añadió hidrato de hidrazina (1,00 ml, 30,8 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (20:80, en volumen) para proveer el compuesto del título (1,50 g) en forma de un aceite anaranjado.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,53 (q, 2H), 6,79 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).

10 LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 271.

EJEMPLO 87

4-Ciano-N-([4-(3,5-diclorofenoxy)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil)benzamida



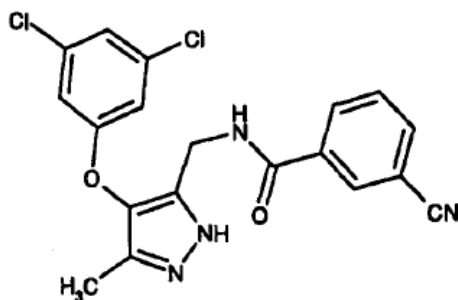
15 Se añadió 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (93 mg, 0,490 mmol) en una porción a una disolución agitada de la amina del Ejemplo 109 (120 mg, 0,440 mmol) y ácido 4-cianobenzoico (71 mg, 0,490 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 20 minutos y luego se lavó con disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (10 ml), ácido clorhídrico acuoso 1M (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dejar una espuma amarilla. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de una espuma blanca.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2.09 (s, 3H), 4.91 (d, 2H), 6.74 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 418.

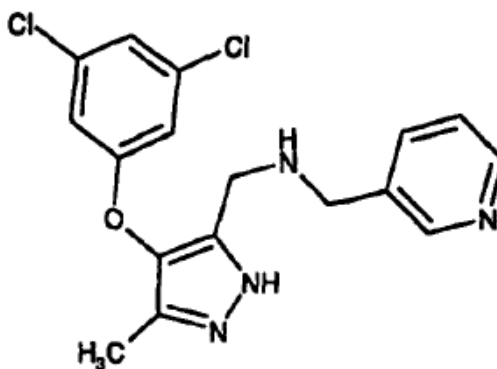
25 EJEMPLO 88

3-Ciano-N-([4-(3,5-diclorofenoxy)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil)benzamida



- Se añadió 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (93 mg, 0,490 mmol) en una porción a una disolución agitada de la amina del Ejemplo 109 (120 mg, 0,440 mmol) y ácido 3-cianobenzoico (71 mg, 0,490 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 10 minutos y luego se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1M (10 ml), ácido clorhídrico acuoso 1M (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida para dejar una espuma crema. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (100 mg) en forma de una espuma blanca.
- 5
- 10 1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,99 (s, 1H). LRMS (terropulverización): m/z [MH⁺] 401.

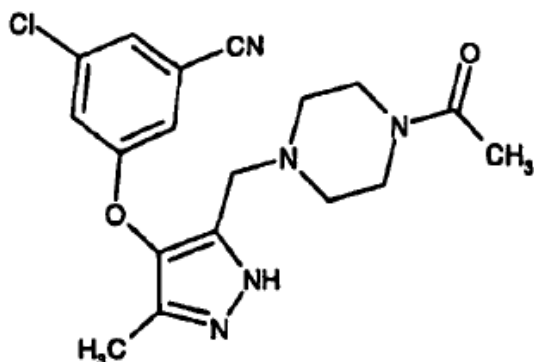
EJEMPLO 89

N-([4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil)-N(3-piridinilmetil)amina

- 15 Una mezcla de 3-piridinacarboxaldehído (55 mg, 0,514 mmol), la amina del Ejemplo 109 (140 mg, 0,514 mmol), sulfato de magnesio (500 mg) y diclorometano (5 ml) se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (163 mg, 0,771 mmol) en una porción y luego ácido acético (3 gotas). Después de 5 minutos, la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con disolución acuosa de carbonato sódico 1M (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite claro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 20
- 1H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2,09 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,49 (m, 2H).
- 25 LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 363.

EJEMPLO 90

3-([5-(4-Acetil-1-piperazinil)metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)-5-clorobenzonitrilo



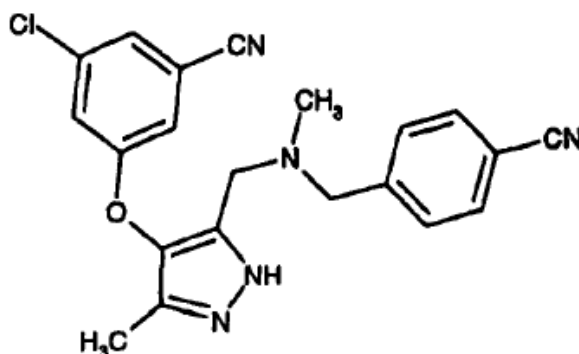
5 Se añadió N-acetilpiperazina (104 mg, 0,810 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,271 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (90 mg) en forma de un aceite incoloro.

1H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2,08 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

10 LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 374.

EJEMPLO 91

3-Cloro-5-[(5-[(4-cianobencil)(metil)amino]metil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



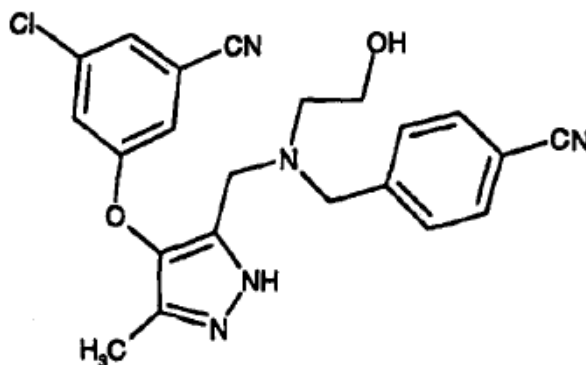
15 La amina de la Preparación 20 (127 mg, 0,870 mmol) se añadió en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,271 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 12 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en ácido clorhídrico 1M y la disolución acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml). Se añadió carbonato de sodio sólido hasta que cesó la efervescencia, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (45 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 1H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,59 (d, 2H).

25 LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 392.

EJEMPLO 92

3-Cloro-5-[(5-[(4-cianobencil)(2-hidroxi)etil]amino]metil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



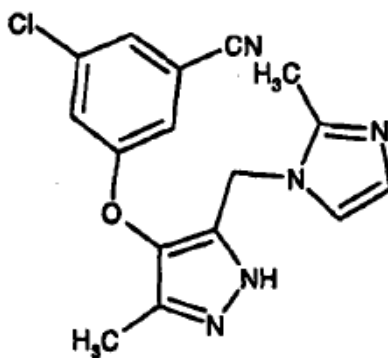
La amina de la Preparación 21 (153 mg, 0,870 mmol) se añadió en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,271 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 12 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1M y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para dar el compuesto del título (20 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d,2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 422.

EJEMPLO 93

15 3-Cloro-5-((3-metil-5-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-1H-pirazol-4-il)oxi)benzonitrilo



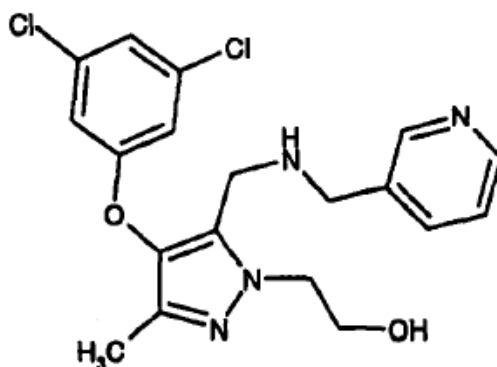
Una suspensión del bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,264 mmol), 2-metilimidazol (111 mg, 1,35 mmol) y carbonato de sodio (143 mg, 1,35 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 100°C durante 12 horas. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (5 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un sólido blanco. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4,5:0,5, en volumen) para dar el compuesto del título (77 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 212-214°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,27 (s, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 328.

EJEMPLO 94

2-(4-(3,5-Diclorofenoxy)-3-metil-5-((3-piridinilmetil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)etanol



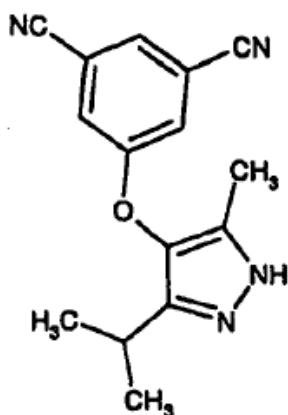
- 5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,58 ml de una disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,580 mmol) en una porción a una disolución agitada de la amina de la Preparación 22 (150 mg, 0,290 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y se concentró a presión reducida para dejar un aceite incoloro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2,07 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,50 (m, 2H).

- 10 LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 407.

EJEMPLO 95

5-[(3-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalónitrilo



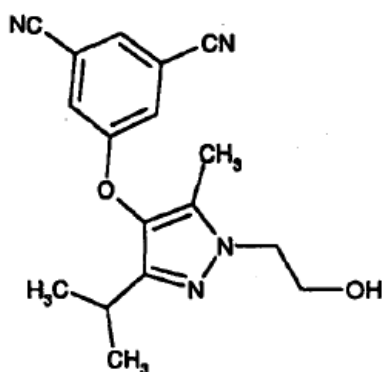
- 15 Se añadió hidrato de hidrazina (110 μl, 2,24 mmol) a una disolución agitada de la 8-dicetona de la Preparación 24 (550 mg, 2,04 mmol) en ácido acético glacial (5 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (60:40, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (350 mg) en forma de un sólido amarillo, m.p. 142-144°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (d, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,90 (sept, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,60 (s, 1H).

- 20 LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 267.

EJEMPLO 96

5-[[1-(2-Hidroxietil)-3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofalónitrilo



- 5 Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,28 ml de una disolución 1,0M en tetrahidrofurano, 0,280 mmol) en una porción a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 25 (60 mg, 0,140 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y se concentró a presión reducida para dejar un aceite incoloro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (20:80, en volumen) para dar el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanco.

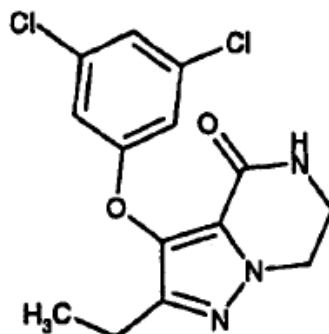
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (d, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,76 (sept, 1H), 3,52 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 311.

- 10 Microanálisis: Encontrado: C, 65,44; H, 5,87; N, 17,91. C₁₇H₁₈N₄O₂ requiere C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05%.

EJEMPLO 97

3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



- 15 Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (18,0 ml de una disolución 1,5M en ciclohexano, (27,0 mmol) a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 26 (12,3 g, 24,6 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) a -78°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas, se entibió lentamente hasta temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml). La disolución resultante se lavó con disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un sólido blanco. El sólido se trituró con una mezcla de diclorometano y pentano (100 ml y 100 ml) para dar el compuesto del título (2,63 g) en forma de un sólido blanco, m.p. 220-223°C.

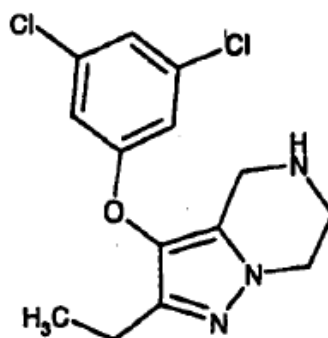
¹H-NMR (400MHz, D₆ DMSO): δ = 1,08 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MNH₄⁺] 343.

- 25 Microanálisis: Encontrado: C, 51,52; H, 3,98; N, 12,74. C₁₄H₃₁Cl₂N₃O₂ requiere C, 51,55; H, 4,02; N, 12,88%.

EJEMPLO 98

3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



5 Se añadió borano (2,00 ml de una disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,00 mmol) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 97 (326 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se añadió más borano (3,00 ml de una disolución 1,0M en tetrahidrofurano, 3,00 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 14 horas y se añadió más borano (2,00 ml de una disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,00 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se añadió más borano (2,00 ml de una disolución 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,00 mmol). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2M (10 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), luego diclorometano:metanol (95:5, en volumen) y después diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para dar el compuesto del título (219 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 76-77°C.

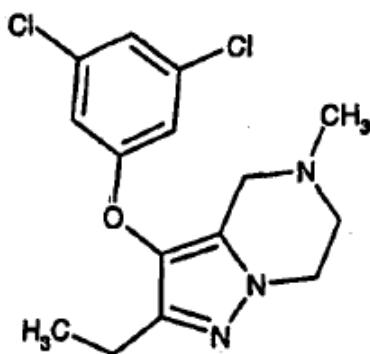
15 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 312.

Microanálisis: Encontrado: C, 53,79; H, 4,88; N, 13,14. C₁₄H₁₆Cl₂N₃O requiere C, 53,86; H, 4,84; N, 13,46%.

EJEMPLO 99

20 3-(3,5-Diclorofenoxy)-2-etil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolopiridina

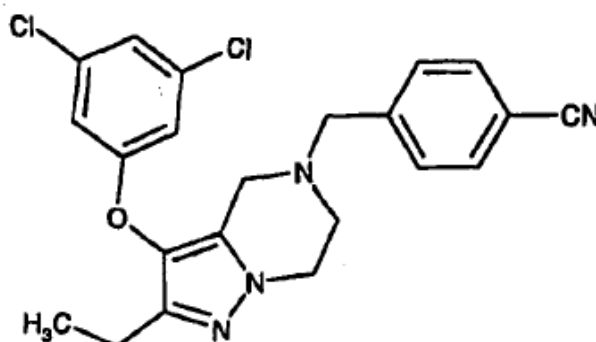


25 Se añadió yoduro de metilo (11 µl 0,176 mmol) a una disolución agitada de carbonato de potasio (24 mg, 0,176 mmol) y la amina del Ejemplo 98 (50 mg, 0,160 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proveer el compuesto del título (18 mg) en forma de un aceite incoloro.

30 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (t, 3H), 2,42 (m, 5H), 2,84 (t, 2H), 3,37 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 326.

EJEMPLO 100

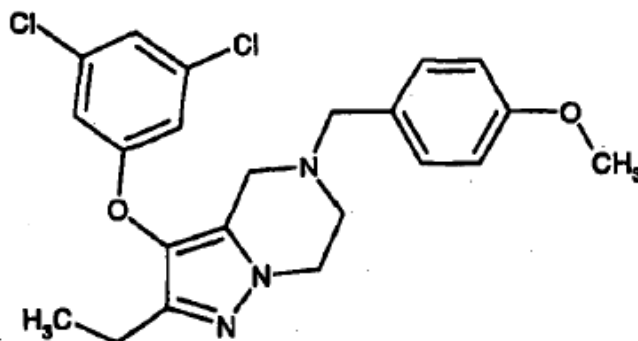
4-[(3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)metil]benzonitrilo

Se añadió 4-cianobencilbromuro (35 mg, 0,176 mmol) a una disolución agitada de carbonato de potasio (24 mg, 0,176 mmol) y la amina del Ejemplo 98 (50 mg, 0,160 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), y la disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (66 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 149-150°C.

- 5
- 10 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 427.

EJEMPLO 101

3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina

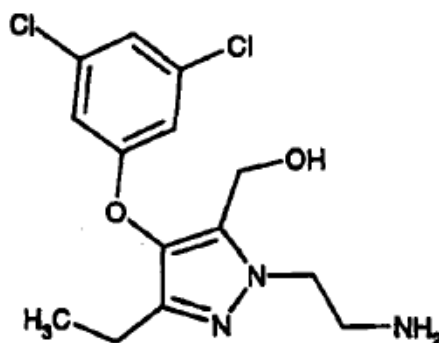
- 15
- 20 Se añadió 4-metoxibencilcloruro (24 µl, 0,176 mmol) a una disolución agitada de carbonato de potasio (24 mg, 0,176 mmol) y la amina del Ejemplo 98 (50 mg, 0,160 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas y luego se añadieron carbonato de potasio (12 mg, 0,088 mmol) y 4-metoxibencilcloruro (12 µl, 0,088 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y la disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para dar el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite incoloro.

- 25 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,23 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 432.

EJEMPLO 102

[1-(2-Aminoetil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-5-il]metanol



Se añadió cloruro de hidrógeno (0,50 ml de una disolución 4,0 M en dioxano, 2,00 mmol) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 135 (86 mg, 0,200 mmol) en dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y la disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 105-107°C.

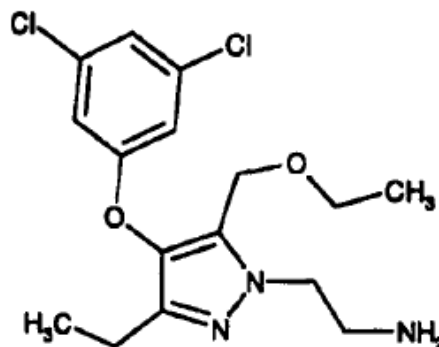
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,55 (s, 2H), 3,13 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 330.

Microanálisis: Encontrado: C, 50,61; H, 5,23; N, 12,31. C₁₄H₁₇Cl₂N₃O₂ requiere C, 50,92; H, 5,19; N, 12,73%.

EJEMPLO 103

2-[4-(3,5-Diclorofenoxy)-5-(etoximetil)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina



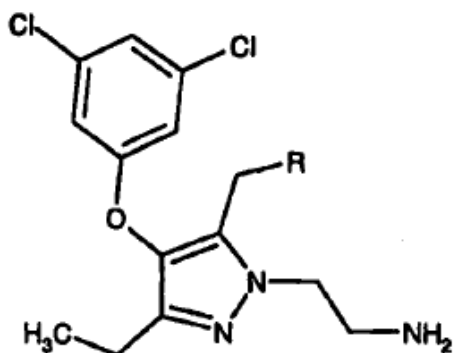
Se añadió cloruro de hidrógeno (0,50 ml de una disolución 4,0 M en dioxano, 2,00 mmol) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 136 (60 mg, 0,130 mmol) en dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 días y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y la disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (99:9:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (32 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,40 (q, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 358.

EJEMPLOS 104 A 106

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

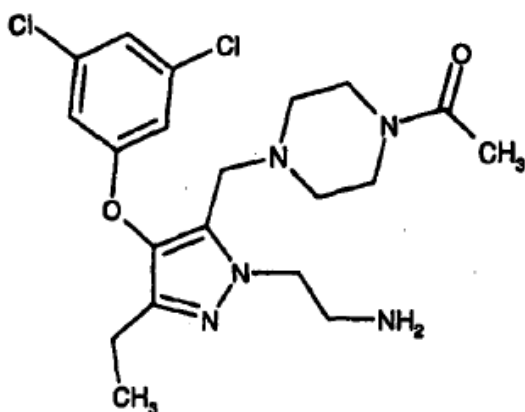


se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 103, usando el material de partida apropiado.

Ejemplo núm. Material de partida	R	LRMS (termopulverización)	Datos analíticos
104 (Ejemplo 140)		m/z [MH ⁺] 380.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,42 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 52,78; H, 5,09; N, 17,86. C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₅ O.O,12CH ₂ Cl ₂ requiere C, 52,66; H, 4,97; N, 17,94%.
105 (Ejemplo 142)		m/z [MH ⁺] 449.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 6,73 (s, 2H), fi.79 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,10 (d, 2H). Microanálisis: Encontrado: C, 56,88; H, 5,67; N, 11,88. C ₂₂ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ .O,23CH ₂ Cl ₂ requiere C, 56,94; H, 5,69; N, 11,95%.
106 (Ejemplo 143)		m/z [MH ⁺] 444.	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,10 (d, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,53 (d, 2H). Microanálisis: Encontrado: C, 57,53; H, 5,09; N, 15,05. C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₅ O.O,22CH ₂ Cl ₂ requiere C, 57,64; H, 5,10; N, 15,12%.

EJEMPLO 107

5 2-[5-[(4-Acetil-1-piperazinil)metil]-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina



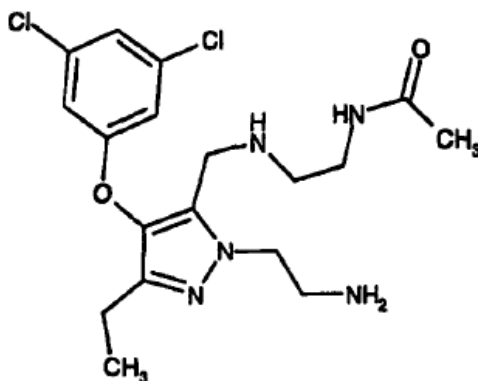
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 139 (150 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y la disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (103mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 2,42 (q, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 440.

EJEMPLO 108

N-[2-((1-(2-Aminoetil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-5-il)metil)amino)etil]acetamida



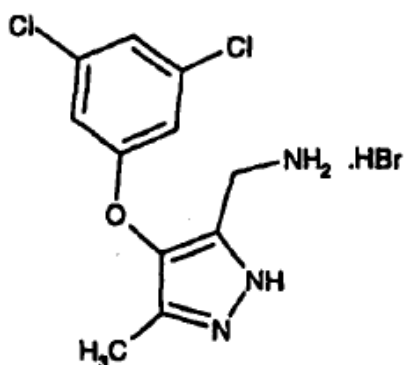
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 141 (122 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y la disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (64 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (t, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,02 (8,1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 414.

EJEMPLO 109

Hidrobromuro de [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metanamina



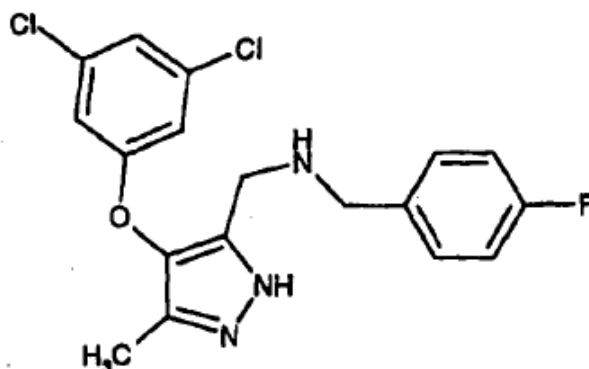
5 El bromuro de la Preparación 8 (500 mg, 1,30 mmol) se añadió en porciones a una disolución saturada de amoníaco en isopropanol (50 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas y se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (340 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,38 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,19 (s, 1H).

LRMS (termpulverización): m/z [MH^+] 272.

EJEMPLO 110

N-((4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil)-N-(4-fluorobencil)amina



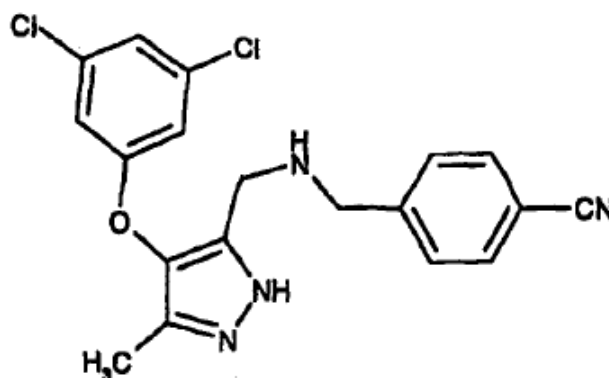
10 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg, 0,160 mmol) en una porción a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 109 (150 mg, 0,400 mmol), 4-fluorobenzaldehído (11 mg, 0,080 mmol) y ácido acético (3 gotas) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (6 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,17 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (s, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z [M-H^+] 378.

20 EJEMPLO 111

4-(((4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil)amino)metil] benzonitrilo



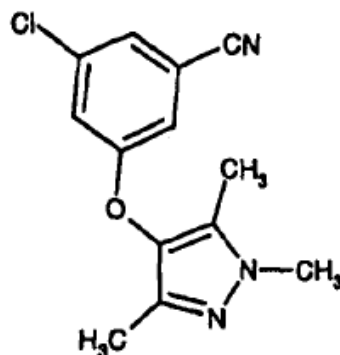
Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (216 mg, 1,09 mmol) en una porción a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 109 (300 mg, 0,850 mmol), 4-cianobenzaldehído (111 mg, 0,850 mmol) y ácido acético (3 gotas) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas y luego se lavó con disolución acuosa de carbonato de sodio 1M (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (10 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,16 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 387.

EJEMPLO 112

3-Cloro-5-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



Se añadió metil hidrazina (250 mg, 5,17 mol) a una disolución agitada de la β -dicetona de la Preparación 16 (1,00 g, 3,97 mmol) en ácido acético glaciar (10 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite anaranjado resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 114-116°C.

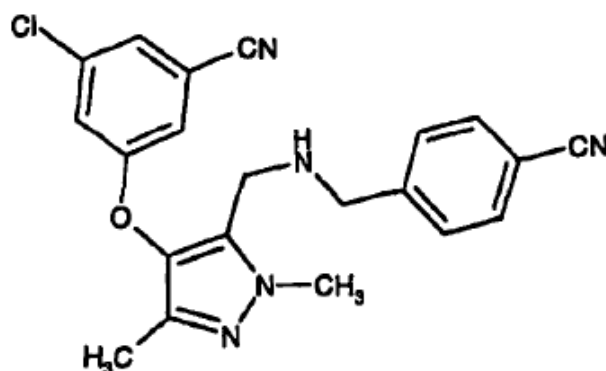
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,85 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 262.

Microanálisis: Encontrado: C, 59,48; H, 4,60; N, 15,88. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OCl}$ requiere C, 59,66; H, 4,62; N, 16,06%.

EJEMPLO 113

3-Cloro-5-[(5-[(4-cianobencil)amino]metil]-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



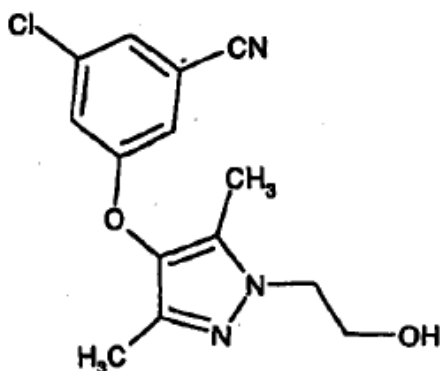
5 Se añadió 4-cianobencilamina (155 mg, 1,17 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro del Ejemplo 144 (100 mg, 0,300 mmol) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (97 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,03 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

10 LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 392.

EJEMPLO 114

3-Cloro-5-[[1-(2-hidroxietyl)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



15 Se añadió 2-hidroxietyl hidrazina (1,80 g, 24,0 mol) a una disolución agitada de la β -dicetona de la Preparación 16 (5,80g, 23,0 mmol) en ácido acético glaciado (30 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite pardo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (4,80 g) en forma de un sólido amarillo, m.p. 114-116°C.

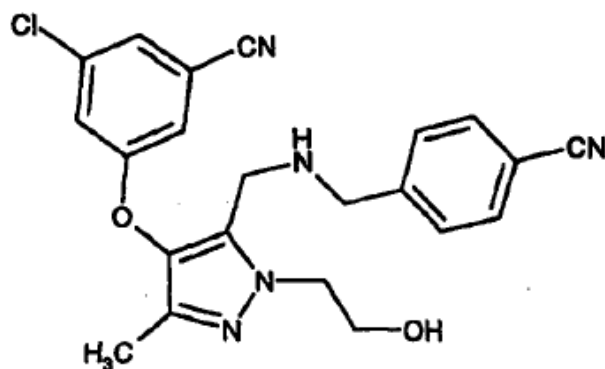
20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,04 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,24 (s, 1H), 4,08 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 292.

Microanálisis: Encontrado: C, 57,40; H, 4,86; N, 14,14. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ requiere C, 57,69; H, 4,84; N, 14,40%.

EJEMPLO 115

3-Cloro-5-[[5-[[4-cianobencil)amino]metil]-1-(2-hidroxietyl)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



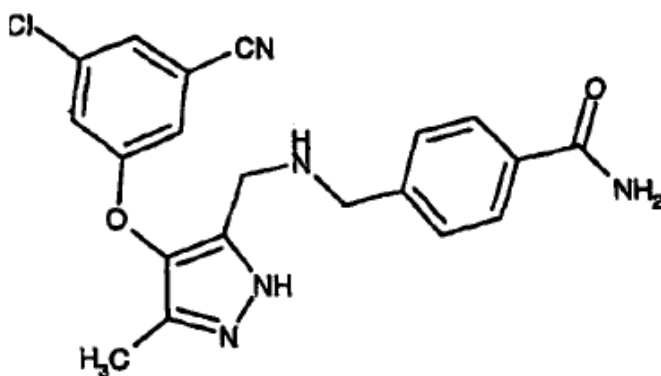
5 Se añadió 4-cianobencilamina (131 mg, 0,910 mmol) a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 30 (120 mg, 0,240 mmol) en N-metilpirrolidona (10 ml), y la disolución resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite pardo resultante se disolvió en ácido acético (10 ml) y se calentó a 40°C durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (5 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,32 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

10 LRMS (termopulverización): m/z [MNa^+] 444.

EJEMPLO 116

4-([4-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil)amino]metil] benzamida



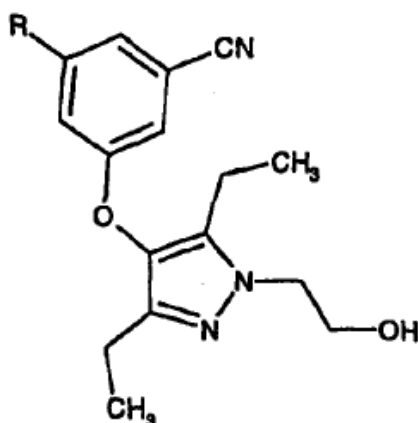
15 La amina de la Preparación 55 (150 mg, 0,800 mmol) se añadió a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 18 (100 mg, 0,270 mmol) y trietilamina (81 mg, 0,800 mmol) en isopropanol (10 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml), y la disolución resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite pardo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La disolución se lavó con disolución acuosa de carbonato de sodio 1M (2x10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (5 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,16 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 396.

25 EJEMPLOS 117 A 120

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:



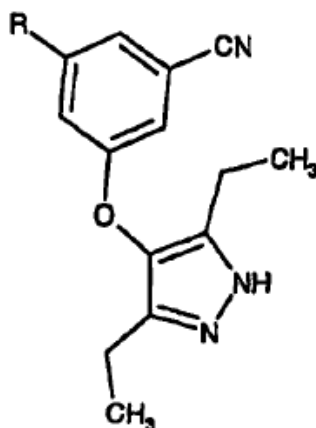
se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 114, usando el material de partida de dicetona apropiado y 2-hidroxiethylhidrazina.

Ejemplo núm. (Dicetona núm.)	R	LRMS	Datos analíticos
117 (Preparación 43)	F	m/z [MH ⁺] 303. (termopulverización)	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 4,04 (m, 4H), 6,85 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 62,96; H, 5,94; N, 13,75. C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O ₂ F requiere C, 63,35; H, 5,98; N, 13,85%.
118 (Preparación 44)	Me	m/z [MH ⁺] 300. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,70 (s, 1H), 4,60 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).
119 (Preparación 45)	CN	m/z [MH ⁺] 311. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,13 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 7,40 (s, 2H), 7,58 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 65,64; H, 5,84; N, 18,05. C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ requiere C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05%. m.p. 120-121 °C.
120 (Preparación 46)	Cl	m/z [MH ⁺] 320. (termopulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,24 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 59,67; H, 5,71; N, 12,99. C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O ₂ Cl requiere C, 60,09; H, 5,67; N, 13,14%.

5

EJEMPLOS 121 A 124

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

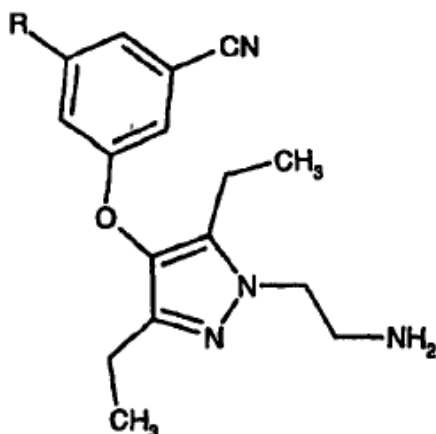


se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 76, usando el material de partida de dicetona apropiado e hidrazina.

Ejemplo núm. (Dicetona núm.)	R	LRMS	Datos analíticos
121 (Preparación 43)	F	m/z [MH ⁺] 260. (termopulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,18 (t, 6H), 2,47 (q, 4H), 6,85 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H).
122 (Preparación 45)	CN	m/z [MH ⁺] 267. (termopulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,20 (6H, m), 2,47 (q, 4H), 7,39 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).
123 (Preparación 44)	Me	m/z [MH ⁺] 256. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,17 (t, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,48 (q, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).
124 (Preparación 46)	Cl	m/z [MH ⁺] 276. (termopulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,18 (t, 6H), 2,49 (q, 4H), 7,07 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

5 EJEMPLOS 125 A 128

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:



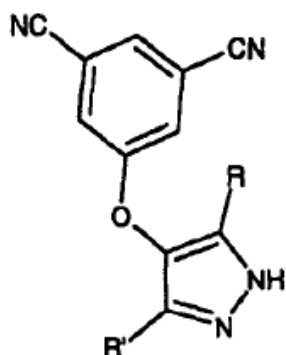
se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 13, usando el material de partida de pirazol apropiado e hidrocloreuro de cloroetilamina.

Ejemplo núm. (Pirazol de partida núm.)	R	LRMS	Datos analíticos
125 (Ejemplo 123)	Me	m/z [MH ⁺] 299. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,43 (q, 2H), 3,17 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).
126 (Ejemplo 124)	Cl	m/z [MH ⁺] 319. (termopulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (s, 1H).
127 (Ejemplo 122)	CN	m/z [MH ⁺] 310. (termopulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 2,38 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).
128 (Ejemplo 121)	F	m/z [MH ⁺] 303. (termopulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,06 (m, 6H), 2,37 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 3,13 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,97 (d, 1H).

5

EJEMPLOS 129 A 131

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

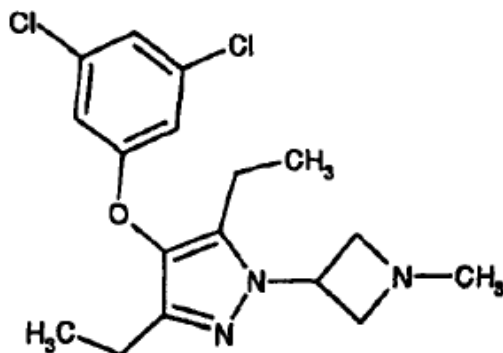


se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 76, usando el material de partida de dicetona apropiado e hidrazina.

Ejemplo núm. (Dicetona Núm.)	R	R'	LRMS	Datos analíticos
129 (Preparación 52)	cicloPr	Et	m/z [MH ⁺] 279. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 0,73 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 1,58 (m, 1H), 2,46 (q, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,58 (s, 1H). m.p. 136-141 °C.
130 (Preparación 53)	tBu	Me	m/z [MH ⁺] 281. (electropulverización)	¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃): 1,21 (s, 9H), 1,94 (s, 3H), 7,34 (s, 2H), 7,56 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 68,18; H, 5,74; N, 19,72. C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O requiere C, 68,55; H, 5,75; N, 19,99%. m.p. 61-63°C.
131 (Preparación 54)	iPr	Et	m/z [MH ⁺] 281. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1,15 (m, 9H), 2,41 (q, 2H), 2,82 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,58 (s, 1H). m.p. 136-141 °C.

5

EJEMPLO 132

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1-(1-metil-3-azetidil)-1H-pirazol

10 Se añadió paraformaldehído (30 mg, 0,330 mmol) en una porción a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 51 (120 mg, 0,330 mmol) en ácido fórmico (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100°C durante 5

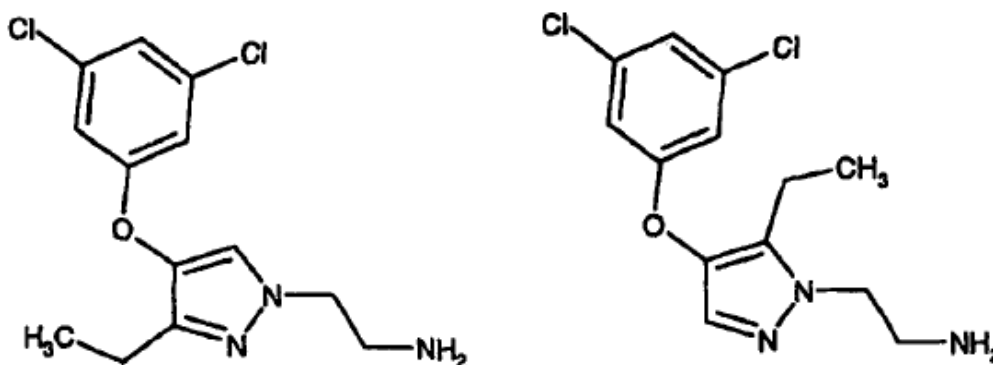
horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la disolución resultante se lavó con hidrógenocarbonato de sodio saturado acuoso (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (85 mg) en forma de un aceite incoloro.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 2,49 (m, 7H), 3,63 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,00 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 354.

10 EJEMPLOS 133-134

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina (Ejemplo 133) y 2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina (Ejemplo 134)

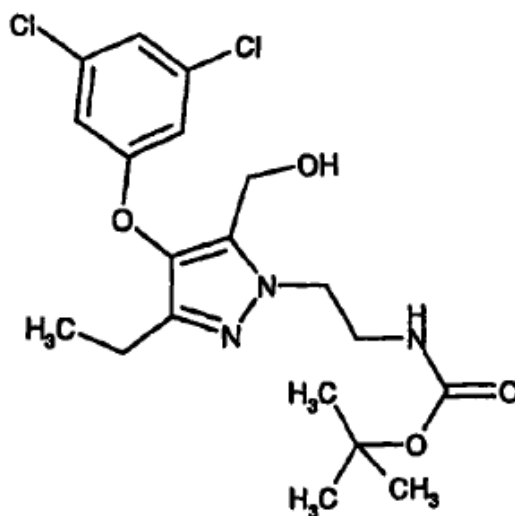


15 Una mezcla del pirazol (1,03 g, 4,00 mmol) del Ejemplo 42 e hidrocloreuro de cloroetilamina (510 mg, 4,40 mmol) se agitó y calentó a 150°C durante 24 horas. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (30 ml) y diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (93:6:1, en volumen) para proporcionar los compuestos del título (768 mg) en una relación 85:15 de regioisómeros en forma de un aceite incoloro.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (mayor, t, 3H), 1,16 (menor, t, 3H), 2,48 (mayor, q, 2H), 2,60 (menor, q, 2H), 3,13 (mayor, t, 2H), 3,19 (menor, t, 2H), 4,10 (mayor, t, 2H), 4,10 (menor, t, 2H), 6,85 (mayor, s, 2H), 6,85 (menor, s, 2H), 7,02 (mayor, s, 1H), 7,02 (menor, s, 1H), 7,27 (mayor, s, 1H), 7,31 (menor, s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 300.

25 EJEMPLO 135

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il] etilcarbamato de terc-butilo



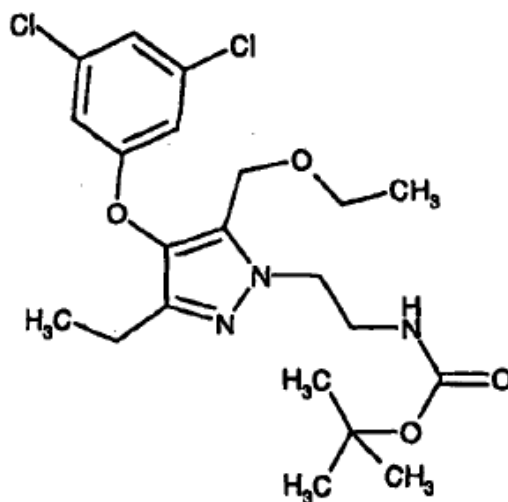
Una disolución del pirazol del Ejemplo 97 (1,96 g, 6,00 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (50 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (80 ml) y agua (60 ml), se añadieron dicarbonato de di-t-butilo (1,44 g, 6,60 mmol) e hidrógenocarbonato sódico (1,26 g, 15,0 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró a presión reducida. Se lavó una disolución del residuo en diclorometano (300 ml) con ácido clorhídrico acuoso 2M (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se enfrió una disolución del producto bruto en tetrahidrofurano (50 ml) hasta -40°C en nitrógeno, y se añadieron trietilamina (0,79 ml, 5,68 mmol) e isopropilcloroformiato (5,68 ml de una disolución 1,0 M en tolueno, 5,68 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -40°C durante 40 minutos y después se calentó hasta 0°C . Se añadió borohidruro de sodio (537 mg, 14,2 mmol) en una porción y después se añadió agua (3 gotas), y la reacción se agitó a 0°C por 1 hora y a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y una disolución del residuo en diclorometano (100 ml) se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,37 g) en forma de una espuma blanca.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,40 (q, 2H), 3,00 (s, 1H), 3,56 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,48 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 430.

20 EJEMPLO 136

2-[4-(3,5-Diclorofenoxy)-5-(etoximetil)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de terc-butilo



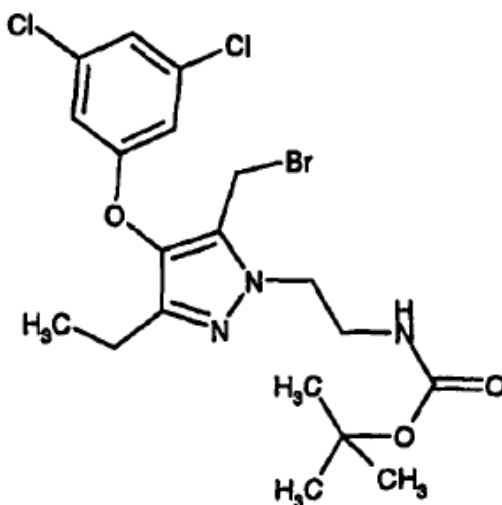
Se añadió óxido de plata (I) (210 mg, 0,900 mmol) en una porción a una disolución agitada del alcohol del Ejemplo 135 (129 mg, 0,300 mmol) en yoduro de etilo (1,75 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a 40°C durante 1 día y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido residual se lavó con diclorometano (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,45 (q, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,00 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MNa^+] 480.

10 EJEMPLO 137

2-[5-(Bromometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il] etilcarbamato de terc-butilo



15 Se añadió bromo (160 μl , 3,12 mmol) gota a gota a una disolución agitada de trifetilfosfina (820 mg, 3,12 mmol) e imidazol (213 mg, 3,12 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente, en nitrógeno. Una disolución del alcohol del Ejemplo 135 (1,12 g, 2,60 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió luego a la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (969 mg) en forma de una espuma blanca.

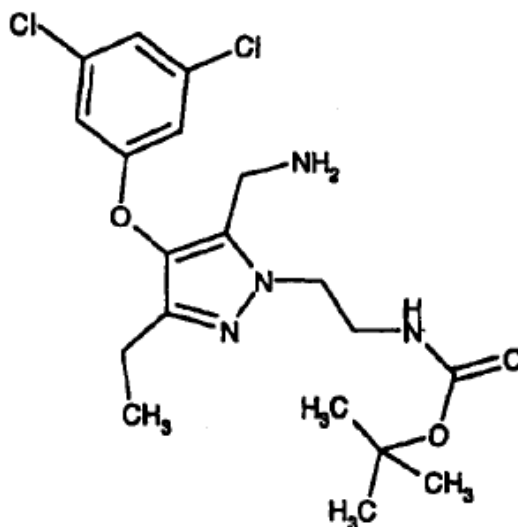
20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,40 (q, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,00 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 494.

Microanálisis: Encontrado: C, 46,22; H, 4,89; N, 8,44. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ requiere C, 46,27; H, 4,90; N, 8,52%.

EJEMPLO 138

25 2-[5-(Aminometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il] etilcarbamato de terc-butilo



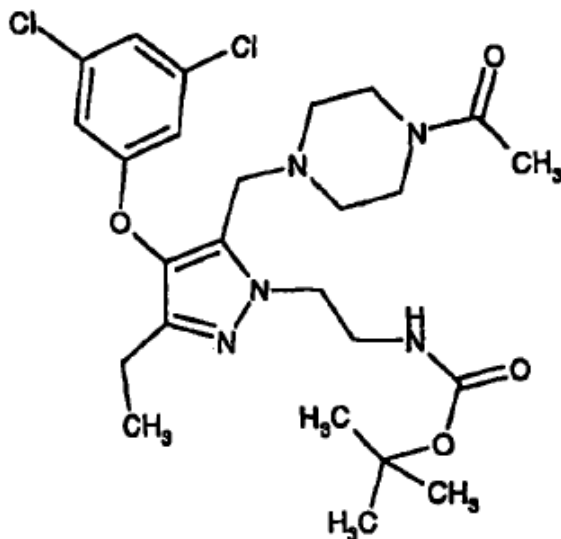
5 El bromuro del Ejemplo 137 (444 mg, 0,900 mmol) se añadió a una disolución saturada de amoníaco en isopropanol (25 ml) y diisopropiletilamina (173 μ L, 1,00 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (359 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 112-114°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,40 (q, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 429.

10 EJEMPLO 139

2-[5-[4-Acetil-1-piperazinil)metil]-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de terc-butilo

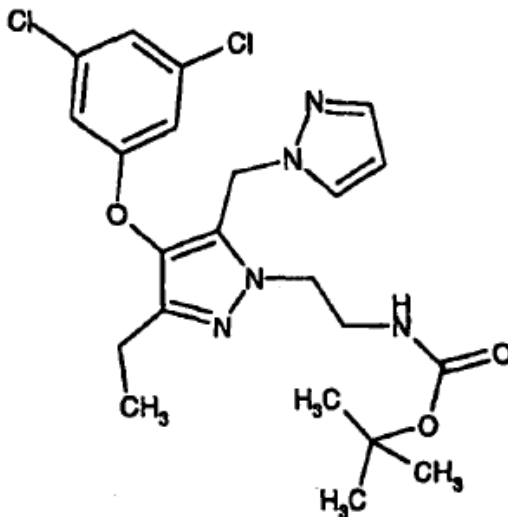


15 Se añadió N-acetilpiperazina (42 mg, 0,330 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) a una disolución agitada del bromuro del Ejemplo 137 (148 mg, 0,300 mmol) y diisopropiletilamina (57 μ L, 0,330 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se lavó una disolución del residuo en diclorometano (30 ml) con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 2,44 (m, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 540.

EJEMPLO 140

5 2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de terc-butilo

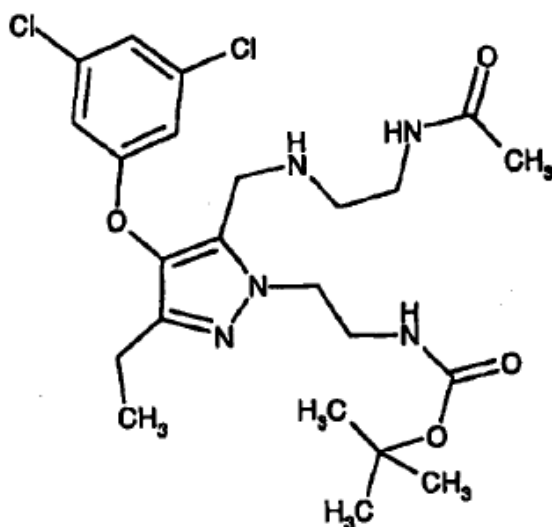
10 Se añadió pirazol (23 mg, 0,330 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro del Ejemplo 137 (148 mg, 0,300 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 13,2 mg, 0,330 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó por 5 horas, se inactivó con agua (1,00 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml), y la disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (125 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,42 (q, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 480.

EJEMPLO 141

2-[5-({[2-(Acetilamino)etil]amino}metil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de terc-butilo



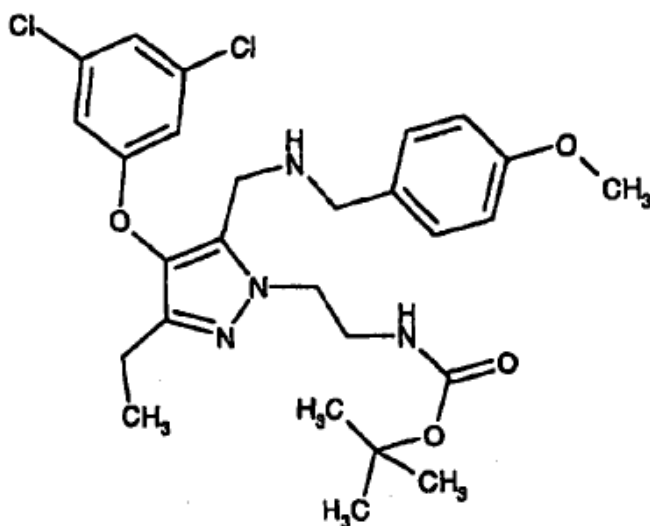
5 Se añadió N-acetiletilendiamina (153 mg, 1,50 mmol) en isopropanol (1 ml) a una disolución agitada del bromuro del Ejemplo 137 (148 mg, 0,300 mmol) y diisopropiletilamina (57 μ l, 0,330 mmol) en isopropanol (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y la mezcla se concentró a presión reducida. Una disolución del residuo en diclorometano (50 ml) se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (90:10, en volumen), luego diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (122 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,94 (d, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,19 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 514.

EJEMPLO 142

2-(4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-[(4-metoxibencil)amino]metil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de terc-butilo



15 Se agitaron 4-metoxibenzaldehído (46 μ l, 0,380 mmol), la amina del Ejemplo 138 (172 mg, 0,400 mmol) y sulfato de magnesio (200 mg) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (4 ml) y se añadió borohidruro de sodio (18 mg, 0,480 mmol) con agitación vigorosa. Una vez que la adición se había completado, la reacción se agitó durante 4 horas y luego se añadió agua (2 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto

20

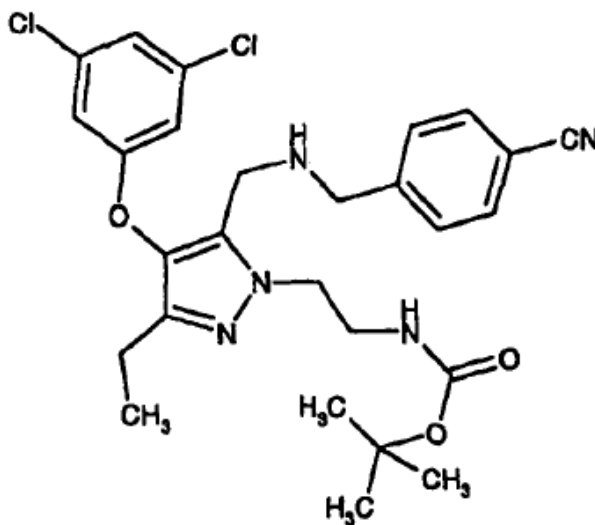
se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) y luego diclorometano:metanol (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (142 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,42 (m, 2H), 3,55 (m, 5H), 3,66 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,11 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 549.

EJEMPLO 143

2-[5-[[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etil]carbamato de terc-butilo



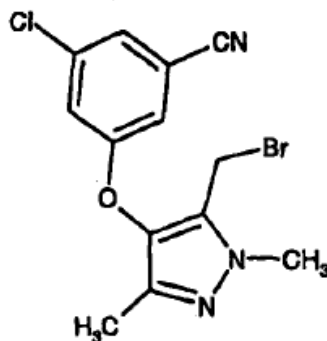
10 Una mezcla de 4-cianobenzaldehído (50 mg, 0,380 mmol), la amina del Ejemplo 138 (172 mg, 0,400 mmol), sulfato de magnesio (200 mg) y diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (4 ml) y se añadió borohidruro de sodio (18 mg, 0,480 mmol) con agitación vigorosa. Una vez que la adición se completó, la reacción se agitó durante 4 horas y luego se añadió agua (2 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La disolución resultante se lavó con disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen), luego diclorometano:metanol (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (120 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,40 (q, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 544.

EJEMPLO 144

3-[[5-(Bromometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo



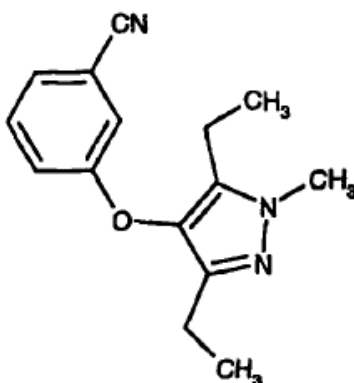
- 5 Se añadió N-bromosuccinimida (340 mg, 1,90 mmol) a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 112 (500 mg, 1,90 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (340 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 76-78°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,03 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 342.

EJEMPLO 145

- 10 3-[(3,5-Dietil-1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



- 15 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 22 mg, 0,53 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 60 (100 mg, 0,41 mmol) y yoduro de metilo (34 μl , 0,53 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100% pentano cambiando a 100% acetato de etilo y finalmente acetato de etilo:metanol (10:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (65 mg) en forma de un aceite incoloro.

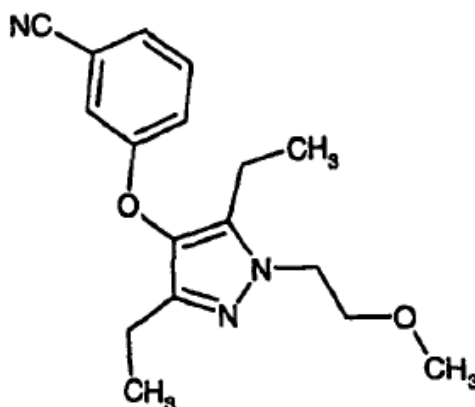
- 20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 7,12-7,38 (m, 4H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 256, [MNa^+] 278.

Microanálisis: Encontrado C, 70,15; H, 6,78; N, 16,42. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}\cdot 0,08\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 70,17; H, 6,74; N, 16,37%.

EJEMPLO 146

- 25 3-[(3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



- Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 22 mg, 0,54 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 60 (100 mg, 0,41 mmol) y 1-bromo-2-metoxi-etano (51 μl , 0,54 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) a 0°C en

nitrógeno. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de 100% pentano cambiando a 100% acetato de etilo y finalmente acetato de etilo:metanol (90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (66 mg) en forma de un aceite incoloro.

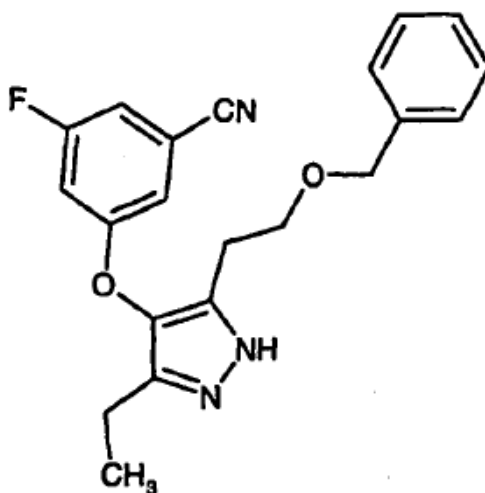
- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 7,11-7,38 (m, 4H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 300, [MNa^+] 322.

- 10 Microanálisis: Encontrado C, 68,21; H, 7,07; N, 14,04. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere C, 67,85; H, 7,12; N, 14,09%.

EJEMPLO 147

3-({5-[2-(Benciloxi)etil]-3-etil-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzonitrilo



- 15 Se añadió hidrato de hidrazina (390 μl , 8,00 mmol) a una disolución del enol de la Preparación 60 (2,47 g, 6,69 mmol) en ácido acético (5 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (70:30 cambiando a 50:50, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (5,8 g) en forma de un aceite amarillo.

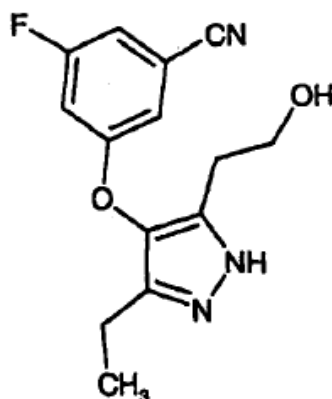
- 20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,24 (m, 5H).

LRMS (electropulverización): m/z [M-H^+] 364.

Microanálisis: Encontrado C, 66,96; H, 5,62; N, 11,25. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}\cdot\text{O}\cdot 6\text{OH}_2\text{O}$ requiere C, 67,04; H, 5,68; N, 11,17%.

EJEMPLO 148

3-([3-Etil-5-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)-5-fluorobenzonitrilo



- 5 Se añadió cloruro de hierro (III) (9,30 g, 57,5 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 147 (2,10 g, 5,75 mmol) en diclorometano (90 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (100 ml), luego con disolución saturada, acuosa de etilendiaminatetraacetato de sodio (70 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) en forma de un aceite pardo que solidificó en reposo.

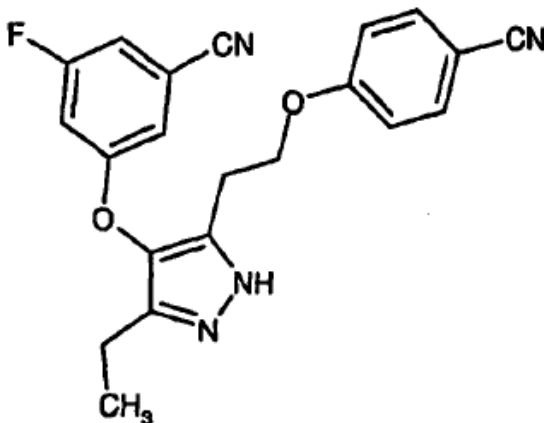
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,98 (m, 2H).

- 10 LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 276.

Microanálisis: Encontrado C, 60,69; H, 5,12; N, 15,08. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ requiere C, 61,08; H, 5,13; N, 15,26%.

EJEMPLO 149

3-((5-(2-(4-Cianofenoxy)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo



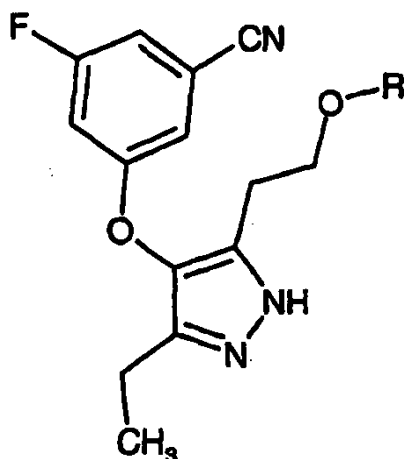
- 15 Se añadieron en secuencias 4-hidroxi-benzonitrilo (49 mg, 0,41 mmol), trifenilfosfina (106 mg, 0,41 mmol) y dietilazodicarboxilato (65 μl , 0,41 mmol) a una disolución del alcohol del Ejemplo 148 (74 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) bajo nitrógeno a 0°C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno:acetato de etilo (75:25, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite amarillo.

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (t, 3H), 2,49 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 6,82 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 7,56 (m, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 377.

EJEMPLOS 150-152

- 25 Las preparaciones de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general



se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 149, usando el alcohol arílico apropiado como material de partida.

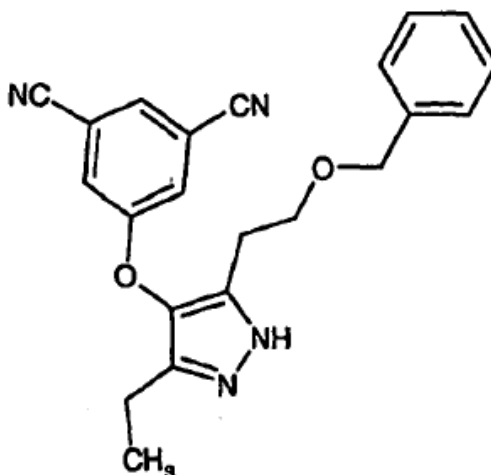
Ejemplo Núm.	Material de partida Ejemplo Núm.	R	Datos analíticos
150 ¹	148		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,18 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,52 (q, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,99 (m, 4H), 8,04 (m, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 367.
151 ¹	148		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,19 (t, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 8,22 (m, 2H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 353.
152 ¹	148		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,20 (t, 3H), 2,53 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,85 (brs, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,63 (d, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 368.

5

Estos compuestos se purificaron sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de ciclohexano:acetato de etilo (75:25, luego 66:34, luego 50:50, en volumen) cambiando a acetato de etilo y finalmente acetato de etilo:metanol (90:10, en volumen).

EJEMPLO 153

10 5-({5-[2-(benciloxi)etil]-3-etil-1H-pirazol-4-il}oxi)isoftalonitrilo



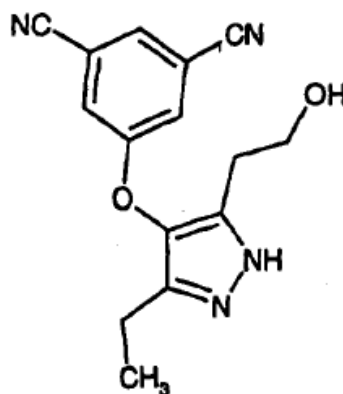
Se añadió hidrato de hidrazina (177 μ l, 3,66 mmol) a una disolución del etanol bruto de la Preparación 61 (917 mg, 2,40 mmol) en ácido acético (10 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:ciclohexano (75:25, en volumen) cambiando a tolueno:acetato de etilo (50:50, en volumen) para dar el producto que se purificó por HPLC preparativa, usando una columna combi-rp Develosil C30 de 50x4,6mm, 3 μ m, eluyendo con un gradiente de disolvente de 5:95 ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en agua y acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (5 mg) en forma de un aceite incoloro.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,30 (m, 7H), 7,55 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 231, [MNa^+] 253.

EJEMPLO 154

5-([3-Etil-5-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)isofталонitrilo



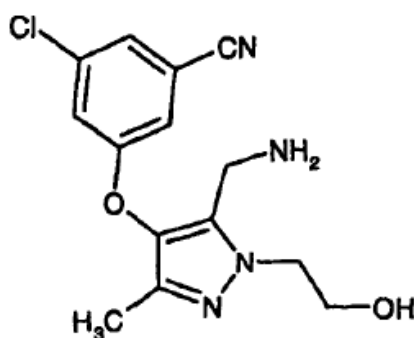
Se añadió cloruro de hierro (III) (217 mg, 1,30 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 153 (50 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (100 ml), luego con disolución saturada, acuosa de etilendiaminatetraacetato de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (t, 3H), 2,51 (q, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 283.

EJEMPLO 155

3-([5-(Aminometil)-1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi)-5-clorobenzonitrilo



El alcohol protegido de la Preparación 31 (100 mg, 0,23 mmol) y fluoruro de terc-butil-amonio (360 μ l de una disolución 1M en tetrahidrofurano, 0,36 mmol) se agitaron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se purificó en una columna de ácido sulfónico soportada por polímero BondElut® SCX, lavando con metanol (2x3 ml) para eliminar impurezas y amoniaco acuoso 2N para extraer el producto. Este procedimiento se repitió dos veces para proveer el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite incoloro.

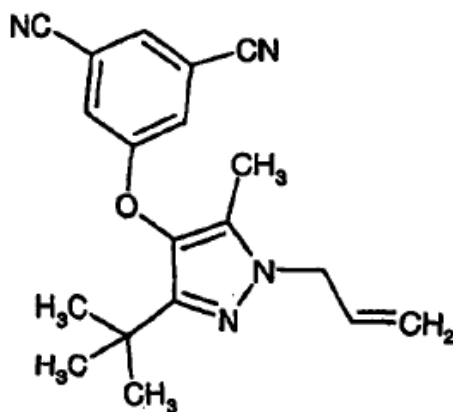
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1,99 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 309.

Microanálisis: Encontrado C, 53,32; H, 5,17; N, 16,38. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 0,85\text{CH}_3\text{OH}$ requiere C, 53,40; H, 5,55; N, 16,77%.

EJEMPLO 156

5-[(1-Alil-3-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxil]isofaltonitrilo



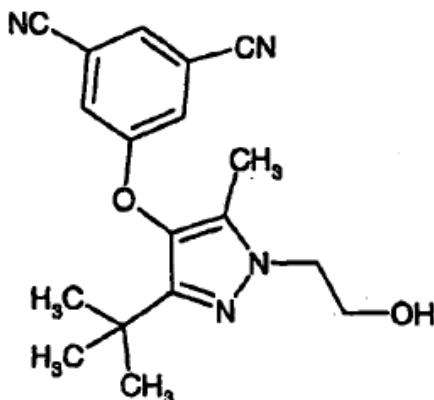
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 120 mg, 3,15 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 130 (800 mg, 2,80 mmol) y bromuro de alilo (345 mg, 2,80 mmol) en dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno, y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2x50 ml), luego salmuera (50 ml), y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de pentano cambiando a acetato de etilo:pentano (20:80, en volumen) para proveer el compuesto del título (600 mg) en forma de un aceite incoloro.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,21 (s, 9H), 1,96 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 322.

Microanálisis: Encontrado C, 70,79; H, 6,29; N, 17,11. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,05\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 70,48; H, 6,24; N, 17,26%.

EJEMPLO 157

5-[[3-terc-Butil-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo

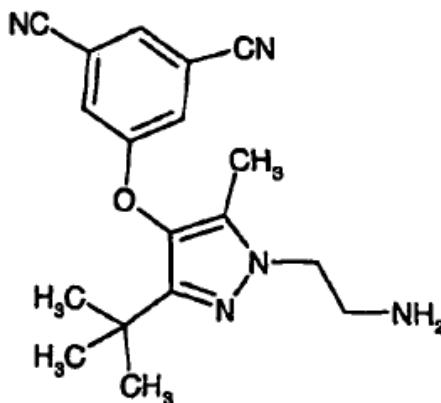
5 Se disolvieron peryodato sódico (1,00 g, 4,60 mmol), tetróxido de osmio (disolución al 1,5% en terc-butanol, 190 mg, 0,02 mmol) y el pirazol del Ejemplo 156 (600 mg, 1,86 mmol) en acetona (9 ml) y agua (3 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 5 horas. La acetona se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x30 ml), luego salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aldehído bruto se disolvió luego en metanol (15 ml) y se añadió borohidruro de sodio (84 mg, 2,22 mmol) en porciones a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml), luego salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de pentano cambiando a acetato de etilo:pentano (50:50, en volumen) para dar el compuesto del título (250 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 3,67 (s, 1H), 4,04 (m, 4H), 7,35 (s, 2H), 7,54 (s, 1H).

15 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 325.

Microanálisis: Encontrado C, 64,30; H, 6,10; N, 16,35. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2 \cdot 0,20\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 64,04; H, 6,02; N, 16,41%.

EJEMPLO 158

5-[[1-(2-Aminoetil)-3-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo

20 Se disolvió difenilfosforilazida (305 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió una disolución del pirazol del Ejemplo 157 (180 mg, 0,55 mmol), trifenilfosfina (291 mg, 1,10 mmol) y dietilazodicarboxilato (193 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 18 horas, luego se añadió trifenilfosfina (291 mg, 1,10 mmol) y la reacción se agitó durante otras 18 horas. Se añadió luego agua (180 μl , 10,0 mmol) y la reacción se agitó durante 64 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y la pasta blanca residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (95:4,5:0,5, en volumen) para proveer el compuesto del título (55 mg) en forma de un aceite incoloro.

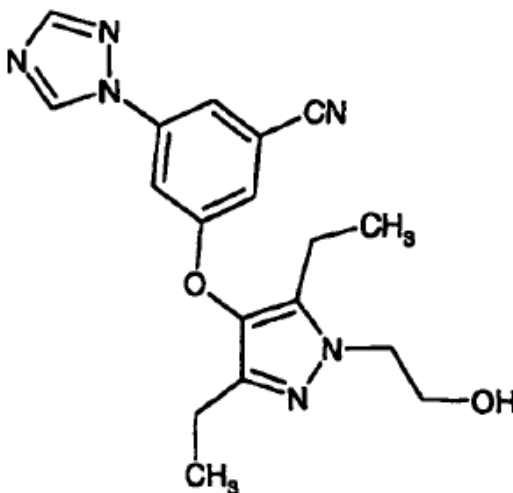
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (s, 9H), 1,78 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 324.

Microanálisis: Encontrado C, 64,46; H, 6,48; N, 20,47. C₁₈H₂₁N₅O₂·0,20CH₂Cl₂ requiere C, 64,22; H, 6,34; N, 20,57%.

EJEMPLO 159

3-([3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoniitrilo



5

Se añadió carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) a una disolución de 1H[1,2,4]triazol (38 mg, 0,55 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 10 minutos. El aril fluoruro de la Preparación 62 (210 mg, 0,5 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido (1 ml) se añadió luego, y la reacción se calentó hasta 100°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (67,5 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 122-124°C.

10

15

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,61 (brs, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H).

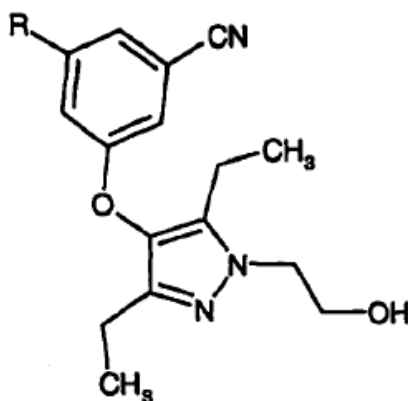
LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 353.

Microanálisis: Encontrado C, 60,69; H, 5,83; N, 22,98. C₁₈H₂₀N₆O₂·0,08CH₂Cl₂ requiere C, 60,46; H, 5,66; N, 23,40%.

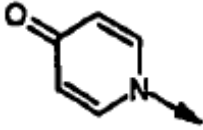
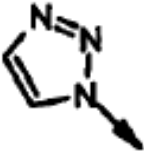
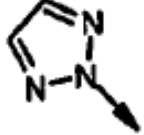
EJEMPLOS 160-162

20

La preparación de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general



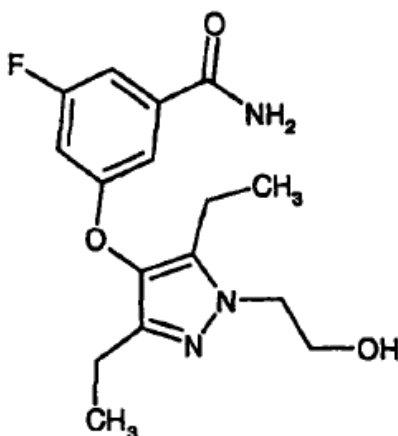
se llevó a cabo por un método similar a aquel del Ejemplo 159, usando el heterociclo apropiado como material de partida.

Ejemplo Núm. (Material de partida Preparación Núm.)	R	Datos analíticos
160 (62)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,10$ (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,62 (brs, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,44 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,49 (d, 2H). m.p. 169-170°C. LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 379. Microanálisis: Encontrado C, 65,68; H, 5,98; N, 14,31. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,09\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 65,61 ;H, 5,79; N, 14,51%.
161 ¹ (62)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,10$ (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,56 (t, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,98 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 353. HRMS: $[\text{MH}^+]$ 353,1722. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ requiere 353,1720.
162 ¹ (62)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,10$ (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,62 (t, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 353. HRMS: $[\text{MH}^+]$ 353,1719. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ requiere 353,1720.

Ambos compuestos se aislaron de una reacción sencilla, comenzando por 1,2,3-triazol, siendo el Ejemplo 161 el más polar.

5 EJEMPLO 163

3-{[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi}-5-fluorobenzamida



10

El alcohol protegido de la Preparación 64 (432 mg, 1,07 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (30,3 mg, 0,11 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml), y se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 93:7, en volumen) para proveer el compuesto del título (241 mg) en forma de una espuma blanca.

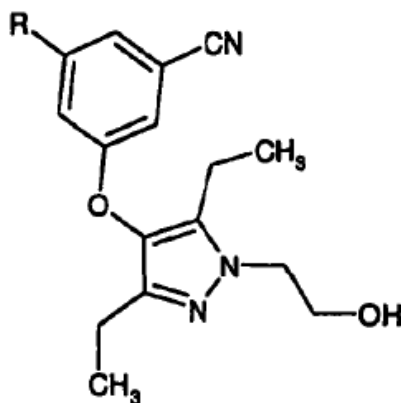
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,68 (brs, 1H), 4,04 (m, 4H), 5,59 (brs, 1H), 5,88 (brs, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,11 (m, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 322.

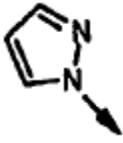
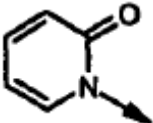
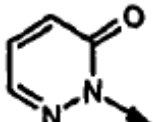
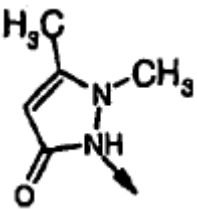
5 Microanálisis: Encontrado C, 57,91; H, 6,32; N, 12,56. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0,13\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,12\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 57,91; H, 6,18; N, 12,56%.

EJEMPLOS 164-167

La preparación de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general



10 se llevó a cabo por un método similar a aquel del Ejemplo 163, usando el alcohol protegido apropiado como material de partida.

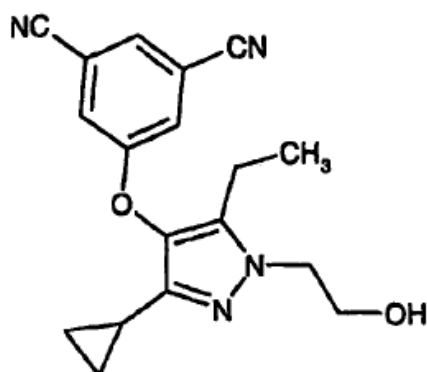
Ejemplo No. (Material de Partida Preparación Núm.)	R	Datos analíticos
164 ¹ (65)		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,13 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,65 (brs, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 352, [MNa ⁺] 374. HRMS: [MH ⁺] Encontrado 352,1770. C ₁₉ H ₂₂ N ₅ O ₂ requiere 352,1768.
165 ¹ (66)		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,24 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,24 (d,1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (t, 1H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 379, [MNa ⁺] 401. HRMS: [MH ⁺] Encontrado 379,1766. C ₂₁ H ₂₃ N ₄ O ₃ requiere 379,1765 [MNa ⁺] Encontrado 401,1585. C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ Na requiere 401,1584.
166 ¹ (67)		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 380, [MNa ⁺] 402. HRMS: [MH ⁺] Encontrado 380,1722. C ₂₀ H ₂₂ N ₅ O ₃ requiere 380,1717.
167 ² (68)		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,04 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 5,64 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,99 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 396, [MNa ⁺] 418. HRMS: [MH ⁺] Encontrado 396,2027. C ₂₁ H ₂₆ N ₅ O ₃ requiere 396,2030.

¹ El eluyente utilizado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de estos compuestos fue diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 80:20, en volumen).

5 ² El eluyente utilizado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 98:2, en volumen).

EJEMPLO 168

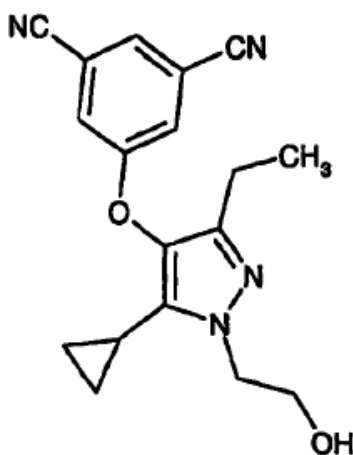
5-([3-Ciclopropil-5-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)isofaltonitrilo



y

EJEMPLO 169

5-([5-Ciclopropil-3-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)isofaltonitrilo



5

Se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (91 mg, 0,66 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidropirano (91 μ l, 0,61 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 129 (152 mg, 0,55 mmol) disuelto en dimetilformamida (4 ml), y la reacción se calentó hasta 35°C en nitrógeno durante 5 horas. El material de partida todavía permanecía, de modo que se aumentó la temperatura a 80°C, y la reacción se agitó durante otras 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 24 mg, 0,60 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:ciclohexano (75:25, en volumen) para proporcionar una mezcla de regioisómeros (239 mg). Los regioisómeros (239 mg, 0,55 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (10 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml), y se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno:acetato de etilo (50:50, en volumen) para dar dos productos como aceites incoloros.

20

La fracción menos polar (Ejemplo 168) – 34 mg

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,76 (m, 4H), 1,05 (t, 3H), 1,45 (m, 1H), 2,48 (q, 2H), 3,39 (brs, 1H), 4,02 (m, 4H), 7,39 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 321.

25

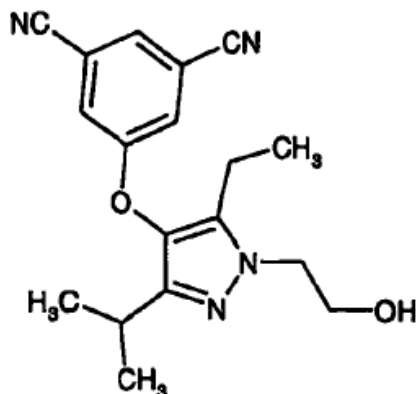
La fracción más polar (Ejemplo 169) – 9 mg

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,62 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,46 (m, 1H), 2,38 (q, 2H), 3,42 (brs, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 323, [MH] 321.

EJEMPLO 170

5-{{[5-Etil-1-(2-hidroxietil)-3-isopropil-1H-pirazol-4-il]oxi}isofталonitrilo



- 5 Se añadió 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidropiran (91 µl, 0,60 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 131 (153 mg, 0,5 mmol) disuelto en dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno, luego se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 24 mg, 0,60 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno:acetato de etilo (85:15, en volumen) para dar los isómeros separados en forma de aceites incoloros (83 mg de isómero 1, 55 mg de isómero 2).

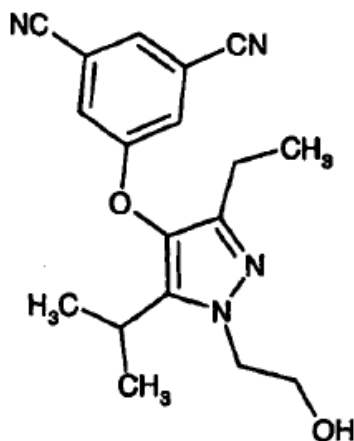
- 15 El isómero menos polar (isómero 1) (83 mg, 0,20 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (4 mg, 0,02 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se agitaron en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno:acetato de etilo (66:34, en volumen) para dar el compuesto del título (39 mg) en forma de un aceite.

- 20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,14 (d, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,68 (sept, 1H), 3,77 (brs, 1H), 4,06 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 325.

EJEMPLO 171

5-{{[3-Etil-1-(2-hidroxietil)-5-isopropil-1H-pirazol-4-il]oxi}isofталonitrilo



- 25 El isómero más polar (isómero 2) del Ejemplo 170 (55 mg, 0,13 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (3 mg, 0,01 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml), y se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). La fase acuosa se

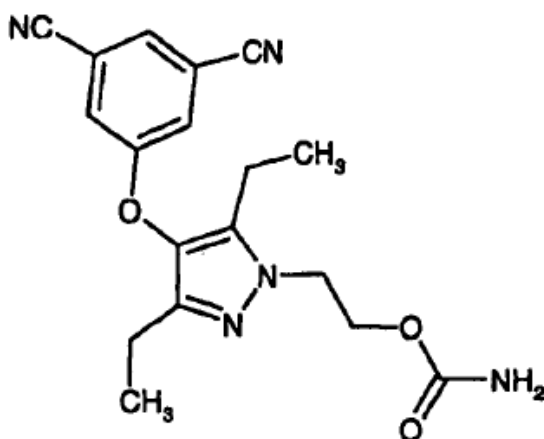
extrajo con diclorometano (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con tolueno:acetato de etilo 66:33, en volumen) para proveer el compuesto del título (39 mg) en forma de un sólido blanco.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (t, 3H), 1,13 (d, 6H), 2,49 (q, 2H), 2,97 (sept, 1H), 3,59 (t, 1H), 4,06 (m, 4H), 7,37 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 325.

EJEMPLO 172

Carbamato de 2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil



- 10 Se añadió tricloroacetil-isocianato (46 μl , 0,38 mmol) a una disolución del alcohol del Ejemplo 119 (100 mg, 0,32 mmol) disuelto en diclorometano (3,2 ml) bajo nitrógeno a 0°C . Después de agitar durante 2 horas, el diclorometano se eliminó a presión reducida y se agregaron metanol (1,6 ml), agua (1,6 ml) y carbonato de potasio (134 mg, 0,96 mmol), y la reacción se agitó durante otras 2 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el sólido residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido blanco.

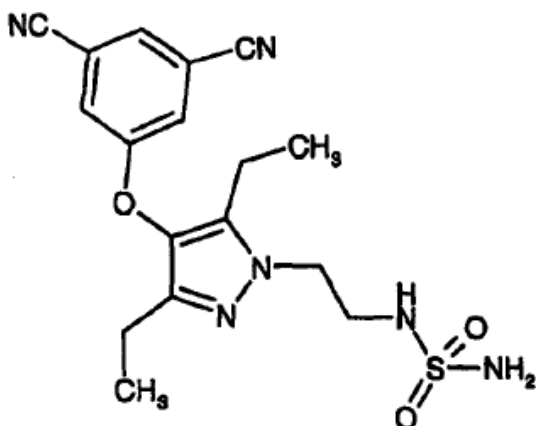
- 15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,62 (brs, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

20 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 354.

Microanálisis: Encontrado C, 60,00; H, 5,55; N, 19,82. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,23\text{EtOAc}$ requiere C, 60,30; H, 5,67; N, 18,58%.

EJEMPLO 173

N-[2-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil]sulfamida



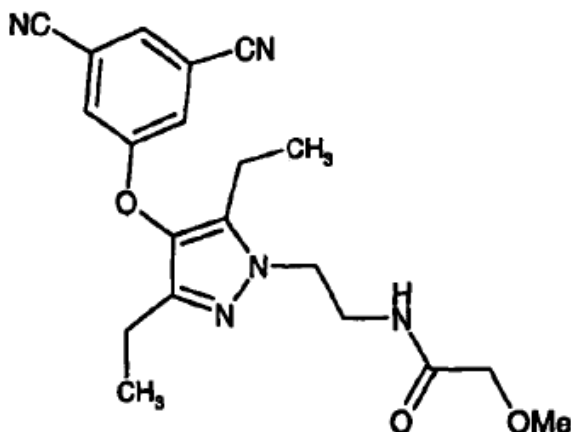
5 Se añadió sulfamida (31 mg, 0,32 mmol) a una disolución de la amina del Ejemplo 127 (100 mg, 0,32 mmol) disuelta en dioxano (0,5 ml) en nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 100°C durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el aceite pardo residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,8 amoniaco (95:5:0,5, en volumen) para dar el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,61 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado C, 50,33; H, 5,07; N, 20,60. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}\cdot 0,95\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 50,35; H, 5,44; N, 20,72%.

10 EJEMPLO 174

N-{2-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil}-2-metoxiacetamida



15 La amina del Ejemplo 127 (100 mg, 0,32 mmol), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (68 mg, 0,35 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmol) se añadieron a una disolución de ácido 1-metoxiacético (27 μl , 0,35 mmol) disuelto en diclorometano (10 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 18 horas, se concentró a presión reducida, y el aceite amarillo residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (95:5:0,5, en volumen) para proveer el compuesto del título (32 mg) en forma de un aceite incoloro.

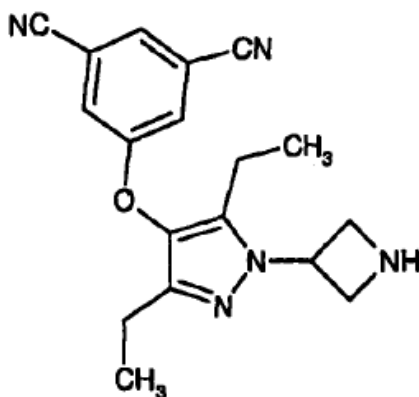
20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,47 (q, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,77 (dd, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,19 (brs, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 382.

Microanálisis: Encontrado C, 61,26; H, 6,18; N, 17,59. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3\cdot 0,60\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 61,24; H, 6,22; N, 17,85%.

EJEMPLO 175

5-[1-(3-Azetidinil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi}isofalónitrilo



25

La amina protegida de la Preparación 69 (178 mg, 0,42 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4M en disolución de dioxano (1 ml) y dioxano (1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y disolución saturada, acuosa de bicarbonato de potasio (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol:0,88 amoniac (100:0:0, luego 98:2:0, luego 95:5:0, luego 95:5:0,5, luego 90:10:1, luego 80:20:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (33 mg) en forma de un sólido blanco.

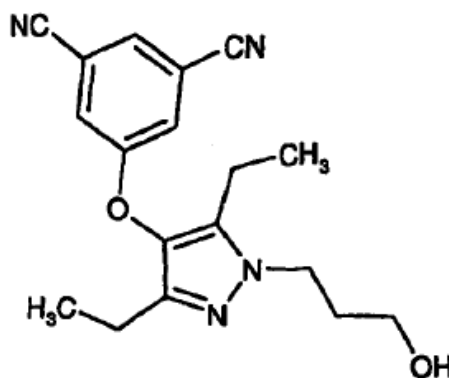
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,44 (m, 4H), 3,85 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

10 LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 322.

Microanálisis: Encontrado C, 65,87; H, 5,94; N, 20,98. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,38\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 65,87; H, 6,07; N, 21,04%.

EJEMPLO 176

5-[(3,5-Dietil-1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il)oxi]isofaltonitrilo



15 El alcohol protegido de la Preparación 70 (215 mg, 0,53 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (10 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en metanol (2 ml) y se agitaron bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (148 mg) en forma de un sólido amarillo pálido, m.p. 93-95°C.

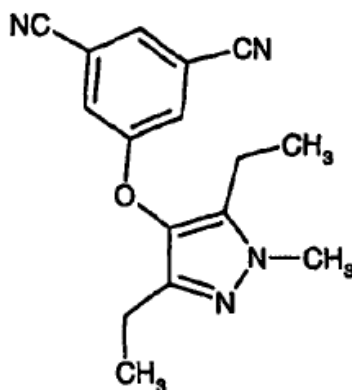
20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (m, 6H), 2,04 (tt, 2H), 2,37 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,06 (t, 1H), 3,69 (dt, 2H), 4,18 (t, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 325, [MNa^+] 347.

Microanálisis: Encontrado C, 66,27; H, 6,27; N, 17,00. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere C, 66,28; H, 6,24; N, 17,18%.

EJEMPLO 177

5-[(3,5-Dietil-1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]isofaltonitrilo



5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 33 mg, 0,82 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 122 (200 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C en nitrógeno, y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (117 mg, 0,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (0,2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se aisló usando un cartucho de frita de PTFE de 5 µM Whatman, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:pentano (20:80, en volumen), cambiando a acetato de etilo:metanol (90:10, en volumen), luego diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (90:10:1 luego 80:20:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (170 mg) en forma de un sólido amarillo.

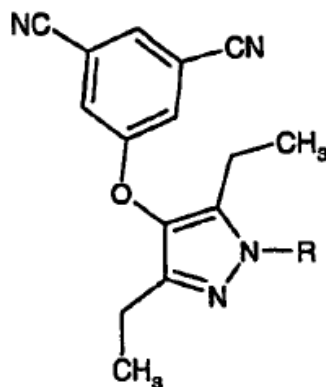
10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 281.


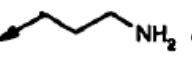
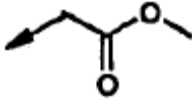
Microanálisis: Encontrado C, 68,41; H, 5,71; N, 19,93. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ requiere C, 68,55; H, 5,75; N, 19,99%.

EJEMPLOS 178-180

La preparación de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general



15 se llevó a cabo por un método similar a aquel del Ejemplo 177, usando el correspondiente haluro de alquilo como el material de partida.

Ejemplo Núm. (Material de partida Ejemplo Núm.)	R	Datos analíticos
178 (122)		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 7,38 (3, 2H), 7,56 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 325, [MNa ⁺] 347. Microanálisis: Encontrado C, 65,73; H, 6,17; N, 17,08. C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₃ ·0,25H ₂ O requiere C, 65,74; H, 6,28; N, 17,04%.
179 ^{1,2} (122)		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 1,98 (tt, 2H), 2,38 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,57 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 324. Microanálisis: Encontrado C, 64,86; H, 6,51; N, 20,79. C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O·0,57H ₂ O requiere C, 64,79; H, 6,69; N, 20,99%.
180 ³ (122)		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,47 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,57 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 339. Microanálisis: Encontrado C, 63,58; H, 5,35; N, 16,35. C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃ ·0,10H ₂ O requiere C, 63,56; H, 5,39; N, 16,47%.

5 ¹Los dos reactivos se calentaron juntos como una fusión a 160°C durante 24 horas, y la reacción se trató repartiendo entre diclorometano y disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico, extrayendo la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso 2M y convirtiendo a una base la fase acuosa con carbonato sódico. Después de la extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó y concentró para dar el producto bruto.

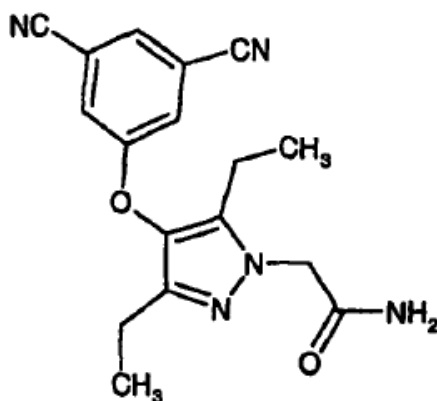
²El eluyente utilizado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (95:5:0,5 cambiando a 80:20:1, en volumen).

10 ³El eluyente utilizado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue pentano:acetato de etilo (75:25 cambiando a 66:34, luego 50:50, en volumen).

⁴Se usó la sal de hidrocloreto del haluro de alquilo de partida.

EJEMPLO 181

2-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetamida



El éster del Ejemplo 180 (200 mg, 0,59 mmol) se disolvió en disolución de amoníaco metanólico 2M (5 ml) y la reacción se agitó en nitrógeno a 75°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol:0,88 amoníaco (95:5:0,5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (6 mg).

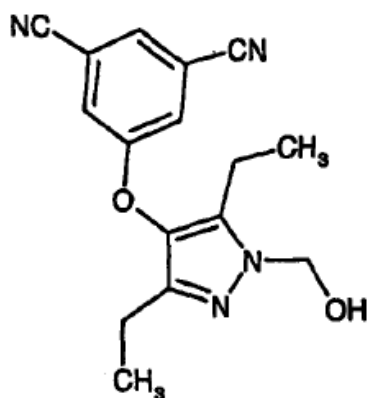
- 5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,55 (brs, 1H), 6,22 (brs, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 322.

Microanálisis: Encontrado C, 68,41; H, 5,71; N, 19,93. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ requiere C, 68,55; H, 5,75; N, 19,99%.

EJEMPLO 182

- 10 5- $\{[3,5\text{-Dietil-1-(hidroximetil)-1H-pirazol-4-il]oxi}\}$ isofaltonitrilo



Se añadió formaldehído (disolución al 37% en agua, 253 μl , 3,14 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 122 (440 mg, 1,65 mmol) en etanol (5 ml), y la reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido amarillo residual se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml), y la fase orgánica se eliminó. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2x15 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (490 mg) en forma de un sólido blanco.

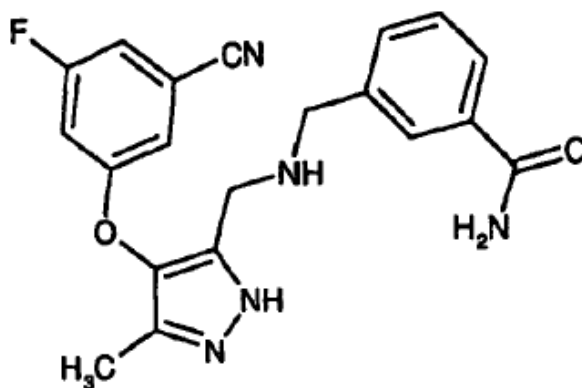
- 15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,61 (q, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,68 (brs, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

- 20 LRMS (termpulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 267.

Microanálisis: Encontrado C, 64,28; H, 5,52; N, 18,47. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,15\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 64,27; H, 5,49; N, 18,24%.

EJEMPLO 183

- 3- $\{[4-(3\text{-ciano-5-fluorofenoxi})-3\text{-metil-1H-pirazol-5-il]metil}\}$ amino)metil} benzamida



- 25 El pirazol de la Preparación 75 (320 mg, 0,91 mmol) y la amina de la Preparación 80 (680 mg, 4,61 mmol) se sometieron a reflujo en isopropanol (5 ml) durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo

se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (95:5:0,5, en volumen) para dar el producto que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, usando una columna Develosil combi-rp C30 50 x 4,6 mm, 3µm, eluyendo con un gradiente de disolvente de 5:95 ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en acetonitrilo:acetonitrilo (0-6 min 95:5 cambiando a 50:50; 6-7 min 50:50; 7-7,1 min 50:50 cambiando a 5:95; 7,1-8 min 5:95) para proveer el compuesto del título (38 mg).

5

^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 2,14 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

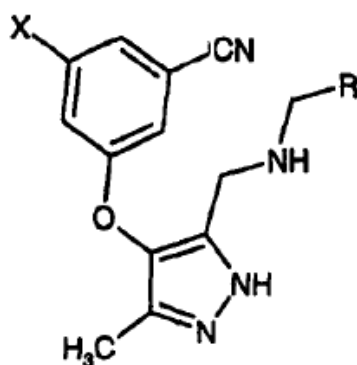
LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 380.

10

Microanálisis: Encontrado C, 51,32; H, 3,91; N, 13,69. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{F} \cdot 1,00\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 51,49; H, 4,16; N, 13,65%.

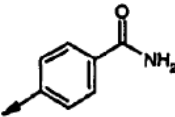
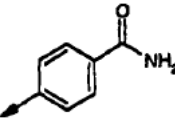
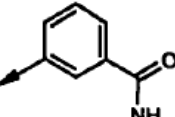
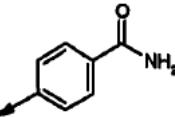
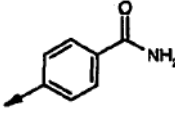
EJEMPLOS 184-188

La preparación de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general



15

se llevó a cabo por un método similar a aquel del Ejemplo 183, usando como los materiales de partida el pirazol (P) y la amina (A) apropiados.

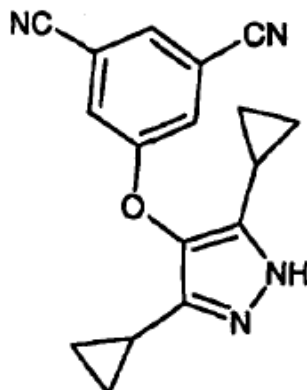
Ej. núm.	Prep. P núm.	Prep. A núm.	X	R	Datos analíticos
184 ¹	75	55	F		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,09 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,72 (d, 2H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 380.
185 ¹	76	55	CN		m.p. 114-116°C ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,08 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,79 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 387.
186 ¹	18	80	Cl		m.p. 98-101°C ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,04 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,81 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 396. Microanálisis: Encontrado C, 56,98; H, 4,58; N, 17,69. C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ ·0,40CH ₂ Cl ₂ requiere C, 57,01; H, 4,41; N, 16,29%.
187 ^{1,2,3}	77	55	Me		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (d, 2H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 376, [M-H ⁺] 374. Microanálisis: Encontrado C, 65,59; H, 5,65; N, 18,19. C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂ ·0,50H ₂ O requiere C, 65,51; H, 5,77; N, 18,22%.
188 ⁴	78	55	H		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD): δ = 2,15 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,90 (d, 2H). Microanálisis: Encontrado C, 53,51; H, 4,13; N, 13,59. C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ ·1,25 TFA requiere C, 53,63; H, 4,05; N, 13,90%.

¹No se requirió HPLC preparativa para la purificación de este compuesto.

5 ²El eluyente utilizado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (95:5:0,5 cambiando a 90:10:1, en volumen).

³El producto se trituró con diclorometano que contenía un indicio de metanol – cristalizó un sólido que fue una impureza. Ésta se separó por filtración, y el filtrado se concentró presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (90:10:1, en volumen) para dar el compuesto del título.

10 ⁴La columna utilizada para HPLC preparativa fue LUNA C18 10 µm 150 x 21,2 mm. EJEMPLO 189

5-[(3,5-Diciclopropil-1H-pirazol-4-il)oxi]isofaltonitrilo

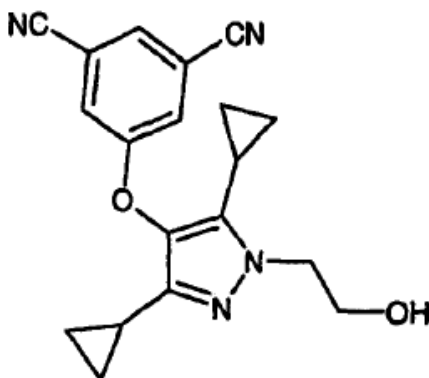
Se añadió hidrato de hidrazina (133 μ l, 2,75 mmol) a una disolución de la dicetona de la Preparación 82 (735 mg, 2,50 mmol) en ácido acético (25 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 64 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) y disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 96:4, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (473 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 168-170°C.

5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,77 (m, 4H), 0,85 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,59(s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 291.

Microanálisis: Encontrado C, 69,90; H, 4,85; N, 19,18. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}\cdot 10\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 69,90; H, 4,90; N, 19,18%.

EJEMPLO 190

5-[(3,5-Diciclopropil-1-(2-hidroxi)etil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo

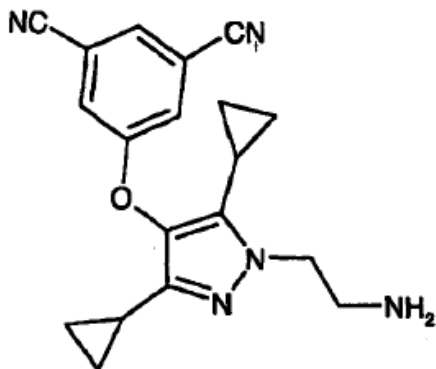
15 Se añadió 2-hidroxiethylhidrazina (84 mg, 1,10 mmol) a una disolución de la dicetona de la Preparación 82 (294 mg, 1,00 mmol) en ácido acético (10 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 64 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) y disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 95:5, en volumen) para proveer el compuesto del título (137 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 115-117°C.

20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,67 (m, 2H), 0,80 (m, 4H), 0,85 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 3,39 (brs, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

25 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 355.

Microanálisis: Encontrado C, 67,63; H, 5,55; N, 16,35. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\cdot 17\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 67,63; H, 5,48; N, 16,60%.

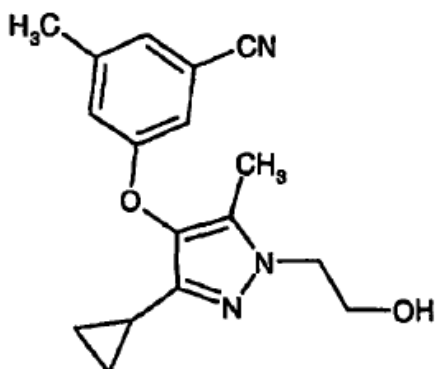
EJEMPLO 191

5-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofalonnitrilo

5 Se calentaron hidrocloreto de 2-cloroetilamina (192 mg, 1,65 mmol) y el pirazol del Ejemplo 189 (440 mg, 1,50 mmol) como una fusión a 160°C durante 18 horas, y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) y disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (95:5:0 cambiando a 95:5:0,5, en volumen) para dar el compuesto del título (9,2 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 175-177°C.

10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,70 (m, 2H), 0,79 (m, 4H), 0,88 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

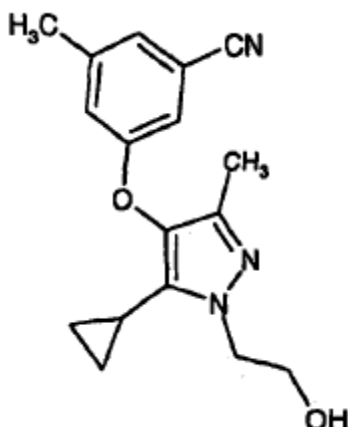
EJEMPLO 192

3-[[3-Ciclopropil-1-(2-hidroxi)etil]-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo

15 y

EJEMPLO 193

3-[[5-ciclopropil-1-(2-hidroxi)etil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



- 5 Se añadió 2-hidroxi-etil-hidrazina (326 μ l, 4,80 mmol) a una disolución de la dicetona de la Preparación 86 (1,00 g, 4,37 mmol) en ácido acético (10 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el aceite anaranjado residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-pentano (50:50 cambiando a 100:0, en volumen) para proporcionar dos aceites amarillos pálidos.

La fracción menos polar / Ejemplo 192) – 419 mg

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,69 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,46 (brs, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

- 10 LRMS (termpulverización): m/z [MH^+] 298.

Microanálisis: Encontrado C, 68,29; H, 6,51; N, 13,92. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13%.

La fracción más polar (Ejemplo 193) - 201 mg

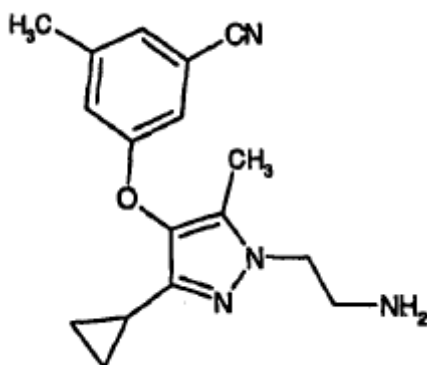
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,75 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,45 (brs, 1H), 4,00 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

- 15 LRMS (termpulverización): m/z [MH^+] 298.

Microanálisis: Encontrado C, 68,44; H, 6,49; N, 13,95. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13%.

EJEMPLO 194

3-[3-Ciclopropil-1-(2-amino-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi]-5-metil-benzonitrilo



- 20 El alcohol del Ejemplo 192 (140 mg, 0,47 mmol), trifetilfosfina (309 mg, 1,18 mmol) y ftalimida (174 mg, 1,18 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (9 ml) a 0°C en nitrógeno, y se añadió diisopropilazodicarboxilato (232 μ l, 1,18 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (2 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (11 ml), y se añadió hidrato de hidrazina (114 μ l, 2,35 mmol). La suspensión blanca espesa se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se añadió metanol (10 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico

acuoso 2M (20 ml) y la fase acuosa se lavó con diclorometano (5x10 ml), se convirtió a una base con hidróxido sódico acuoso 1M y se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para proveer el compuesto del título (135 mg) en forma de un aceite amarillo.

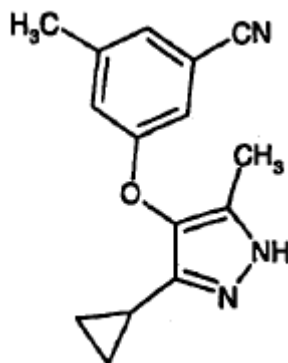
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0,70 (m, 4H), 1,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,05 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 297.

Microanálisis: Encontrado C, 63,81; H, 6,51; N, 17,30. C₁₇H₂₀N₄O.0,36CH₂Cl₂ requiere C, 63,78; H, 6,39; N, 17,14%.

EJEMPLO 195

3-[(3-Ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-metilbenzonitrilo



Se añadió hidrato de hidrazina (31 μl, 0,64 mmol) a una disolución de la dicetona de la Preparación 86 (150 mg, 0,58 mmol) en ácido acético (1,3 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (60:40 cambiando a 40:60, en volumen) para proveer el compuesto del título (140 mg).

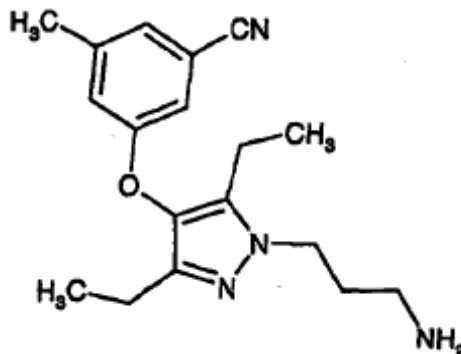
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0,60 (m, 4H), 1,69 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 254.

Microanálisis: Encontrado C, 68,35; H, 6,13; N, 15,10. C₁₅H₁₅N₃O.0,29EtOAc requiere C, 68,72; H, 6,32; N, 14,88%.

EJEMPLO 196

3-[[1-(3-Aminopropil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



Se calentaron hidrocloreto de 3-cloropropilamina (62 mg, 0,48 mmol) y el pirazol del Ejemplo 123 (113 mg, 0,44 mmol) como una fusión a 150°C durante 18 horas. Después de enfriar, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (98:2:0 cambiando a 95:5:0,5, en volumen). Permaneció una impureza, de modo que el aceite se disolvió en acetona (3 ml) y se añadió ácido (L)-tartárico (54 mg, 0,44 mmol), la mezcla se calentó hasta disolución y se enfrió. El precipitado resultante se aisló por

filtración, lavando con acetona (10 ml) para dar el compuesto del título (127 mg) en forma de un sólido blanco que fue la sal de tartrato.

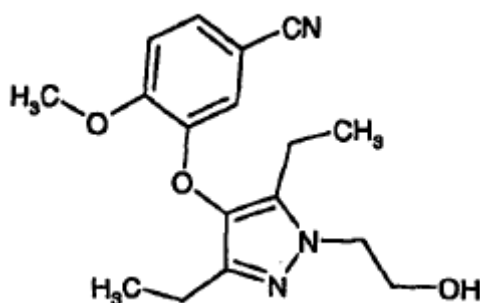
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1,05 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 2,37 (q, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,57 (q, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,19 (s, 1H).

5 LRMS (terropulverización): m/z [MH^+] 313.

Microanálisis: Encontrado C, 56,81; H, 6,57; N, 12,06. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$ requiere C, 57,13; H, 6,54; N, 12,11%.

EJEMPLO 197

3-([3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)-4-metoxibenzonitrilo



10 Se añadió carbonato de cesio (700 mg, 2,14 mmol) a una disolución agitada de 2-metoxi-5-cianofenol (285 mg, 2,15 mmol) y la diona de la Preparación 2 (348 mg, 2,15 mmol) en acetona (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50°C durante 3 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se aisló usando un cartucho con fritas de PTFE de $5\ \mu\text{M}$ Whatman, luego se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (5,4 ml) y se añadió 2-hidroxietil-hidrazina (160 μl , 2,15 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el aceite anaranjado residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:pentano (25:75 cambiando a 50:50, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (182 mg).

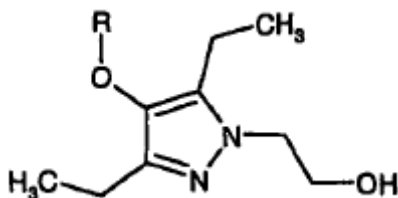
20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,71 (brs, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

LRMS (terropulverización): m/z [MH^+] 316.

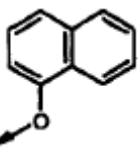
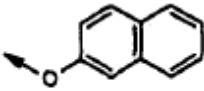
Microanálisis: Encontrado C, 64,57; H, 6,73; N, 13,15. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ requiere C, 64,74; H, 6,71; N, 13,32%.

Ejemplos 198-199

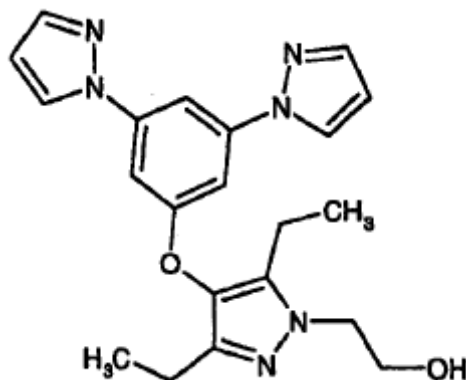
La preparación de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general



25 se llevó a cabo por un método similar a aquel del Ejemplo 197, usando la 0-dicetona de la Preparación 2 y el alcohol arílico apropiado como los materiales de partida.

Ejemplo Núm.	R	Datos analíticos
198		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,04$ (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,41 (m, 1H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 311.
199		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,19$ (m, 6H), 2,48 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,80 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 311. Microanálisis: Encontrado C, 72,16; H, 7,20; N, 8,95. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,10\text{EtOAc}$ requiere C, 72,45; H, 7,19; N, 8,63%.

EJEMPLO 200

2-{4-[3,5-Di(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il}etanol

5

El alcohol protegido de la Preparación 88 (254 mg, 0,53 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (10 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) y se agitaron en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 93:7, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (56 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 108-110°C.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,11$ (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,44 (s, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,68 (s, 3H), 7,92 (s, 2H).

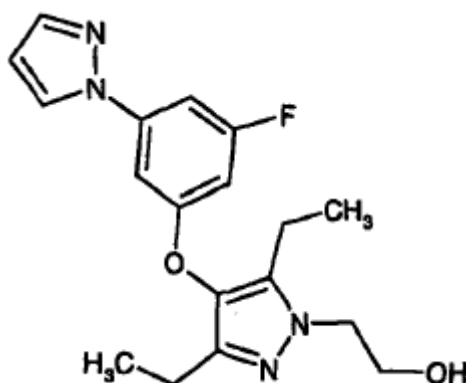
15

LRMS (electropulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 393, $[\text{MNa}^+]$ 415.

Microanálisis: Encontrado C, 63,62; H, 6,11; N, 21,11. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,06\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 63,63; H, 6,12; N, 21,14%.

EJEMPLO 201

2-{3,5-Dietil-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-1H-pirazol-1-il}etanol



El alcohol protegido de la Preparación 89 (38,6 mg, 0,09 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (3,5 mg, 0,01 mmol) se disolvieron en metanol (1 ml) y se agitaron en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (4 ml) y diclorometano (4 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 98:2, en volumen) para dar el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 120-122°C.

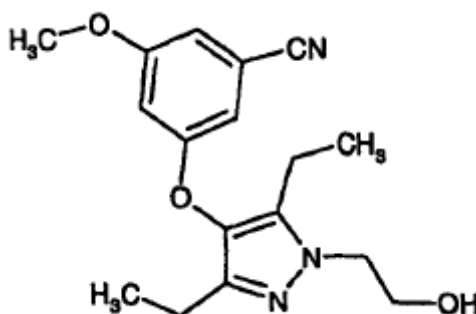
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,14 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MNa^+] 367.

HRMS: [MH^+] Encontrado 345,1717. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_2$ requiere 345,1722.

EJEMPLO 202

3-([3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)-5-metoxibenzonitrilo



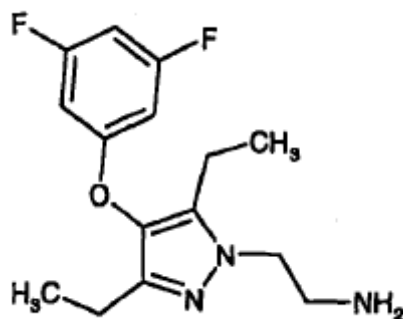
El alcohol protegido de la Preparación 90 (400 mg, 1,00 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (19 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en metanol (10 ml) y se agitaron en nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen) para proveer el compuesto del título (174 mg) en forma de un aceite.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 316.

Microanálisis: Encontrado C, 63,63; H, 6,76; N, 13,06. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,08\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 63,68; H, 6,68; N, 13,04%.

EJEMPLO 203

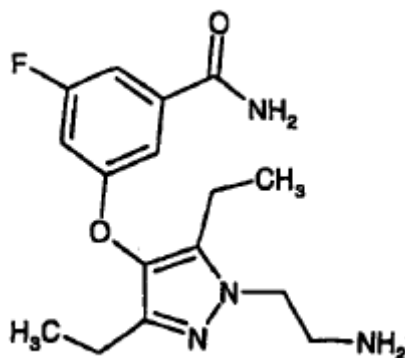
2-[4-(3,5-Difluorofenoxy)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etilamina

5 El alcohol del Ejemplo 38 (371 mg, 1,25 mmol), trifetilfosfina (984 mg, 3,75 mmol) y ftalimida (552 mg, 3,75 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno y se añadió diisopropilazodicarboxilato (738 µl, 3,75 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (2 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (25 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (303 µl, 6,25 mmol). La suspensión se agitó durante 4 horas a 45°C en nitrógeno, se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol. La disolución se pasó luego por una columna SCX, eluyendo con metanol para eliminar impurezas, luego disolución de amoniaco metanólico 2M para eluir el producto. El producto se purificó luego por cromatografía ultrarrápida sobre alúmina, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (90:10:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (212 mg) en forma de un aceite.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (m, 6H), 2,43 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,21 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,43 (m, 3H).

Microanálisis: Encontrado C, 59,78; H, 6,50; N, 14,35. C₁₅H₁₉F₂N₃O·0,26H₂O requiere C, 60,05; H, 6,56; N, 14,01%.

15 EJEMPLO 204

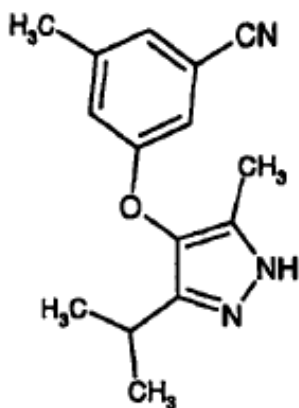
3-[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-fluorobenzamida

20 El alcohol del Ejemplo 163 (142 mg, 0,44 mmol), trifetilfosfina (346 mg, 1,32 mmol) y ftalimida (194 mg, 1,32 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (8 ml) a 0°C bajo nitrógeno, y se añadió diisopropilazodicarboxilato (260 µl, 1,32 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (9 ml), y se añadió hidrato de hidrazina (107 µl, 2,2 mmol). La suspensión se agitó durante 4 horas a 45°C en nitrógeno, se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol. La disolución se pasó luego por una columna de ácido sulfónico soportado por polímero, eluyendo con metanol para eliminar impurezas, luego disolución de amoniaco metanólico 2M para eluir el producto. El producto se purificó luego por cromatografía ultrarrápida sobre alúmina, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (90:10:1, en volumen) para dar el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,43 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,17 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,01 (brs, 1H), 6,25 (brs, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,16 (m, 2H).

30 HRMS: [MH⁺] Encontrado 321,1718. C₁₆H₂₁FN₄O₂ requiere 321,1722.

EJEMPLO 205

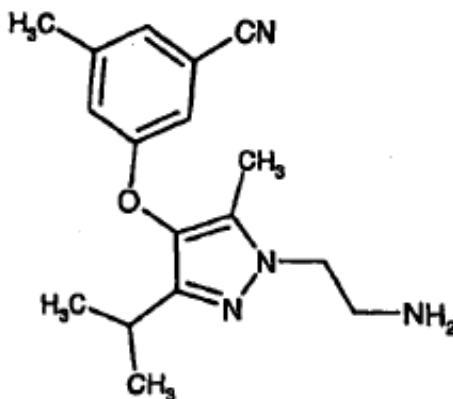
3-[(3-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-metilbenzonitrilo

- 5 Se añadió hidrato de hidrazina (100 μ l, 2,10 mmol) a una disolución de la dicetona de la Preparación 91 (544 mg, 2,10 mmol) en ácido acético (10 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 64 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (66:34, en volumen) para proveer el compuesto del título (308 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (d, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,11 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 256.

EJEMPLO 206

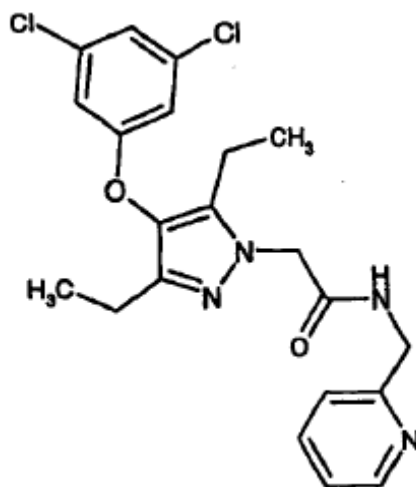
3-[1-(2-Aminoetil)-3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo

- 15 El pirazol del Ejemplo 205 (70 mg, 0,27 mmol) e hidrocloreto de 2-cloroetilamina (38 mg, 0,33 mmol) se calentaron como una fusión a 150°C durante 18 horas. El residuo se enfrió y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (95:5:0,5, en volumen) para dar el compuesto del título (25 mg).

20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,12 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 300.

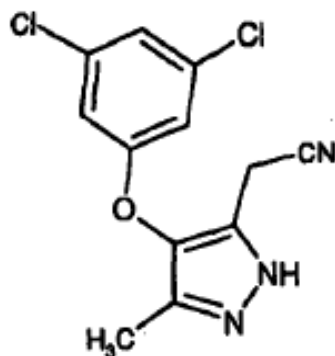
EJEMPLO 207

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-N-(2-piridinilmetil)acetamida

5 Disoluciones estándar: El ácido de la Preparación 4 (800 mg, 2,33 mmol), hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (822 mg, 3,50 mmol) y diisopropiletilamina (603 mg, 4,66 mmol) se disolvieron por separado en *N,N*-dimetilformamida (3 x 13 ml). Se trató 2-(metilamino)piridina (3 mg, 0,029 mmol) con las disoluciones estándar y los reactivos de acoplamiento (3 x 170 μ l) en una placa de 96 pocillos, y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido 500 μ l) y se purificó por columna de HPLC (Magellen Ce(2), 150x10mm; se usó una fase móvil en gradiente, 5:95 (en volumen) a 95:5 (en volumen) (acetonitrilo:ácido trifluoroacético al 0,1% en agua). Tiempo de retención: 5,69 minutos.

LRMS (electropulverización): m/z $[MH^+]$ 434.

EJEMPLO 208

[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]acetonitrilo

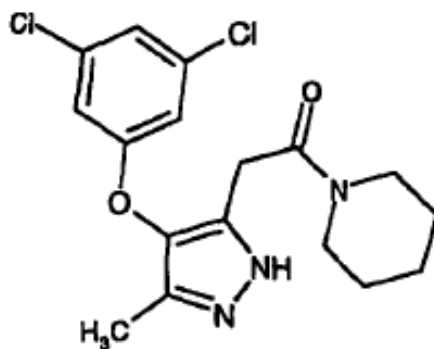
15 El pirazol de la Preparación 8 (1,00 g, 2,60 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió en una porción a una disolución de cianuro de sodio (284 mg, 5,20 mmol) en agua (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante 14 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el sólido pardo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido pardo. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen) para dar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (500 mg), m.p. 150-152°C.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 2,17 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termpulverización): m/z $[MH^*]$ 282.

25 EJEMPLO 209

1-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]acetil]piperidina

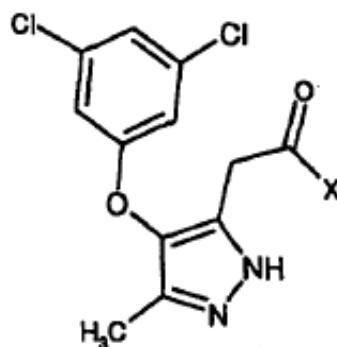


5 Disoluciones estándar: El ácido de la Preparación 92 (680 mg, 2,16 mmol) y hexafluorofosfato de 1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (761 mg, 3,23 mmol) se disolvieron por separado en N,N-dimetilacetamida:triethylamina (96:4) (2x17 ml).

10 Se trató piperidina (3 mg, 0,031 mmol) con las disoluciones estándar del ácido y los reactivos de acoplamiento (250 µl de cada uno) en una placa de 96 pocillos, y la mezcla se agitó durante 14 horas a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido (500 µl) y se purificó por columna de HPLC (Magellen C₁₈(2), 150x10mm; se usó una fase móvil en gradiente, 5:95 (en volumen) a 95:5 (en volumen) acetonitrilo:(ácido trifluoroacético al 0,1% en agua). Tiempo de retención: 4,7 minutos. LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 368.

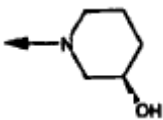
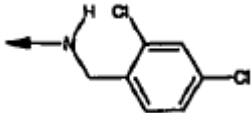
EJEMPLOS 210-217

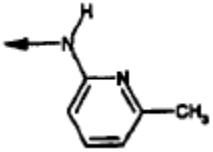
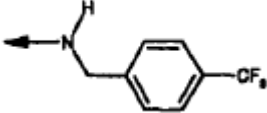
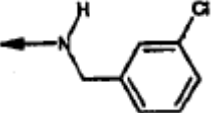
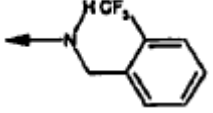
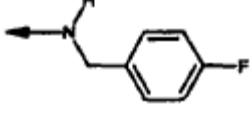
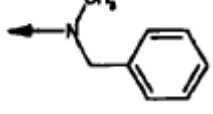
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:



se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 209, usando la amina apropiada.

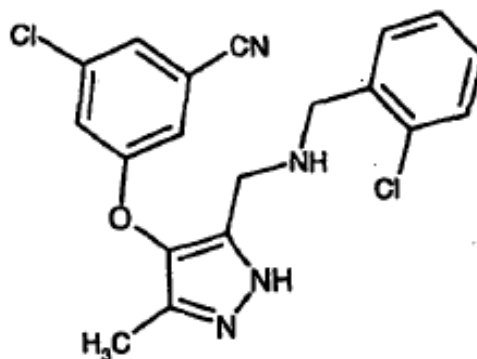
15

Ejemplo Núm.	X	tiempos de retención HPLC / min	LRMS (electropulverización) m/z [MH ⁺]
210		3,9	384
211		5,5	459

Ejemplo Núm.	X	tiempos de retención HPLC / min	LRMS (electropulverización) m/z [MH ⁺]
212		5,4	476
213		5,3	458
214		5,1	424
215		5,3	458
216		4,9	408
217		5,2	404

EJEMPLO 218

3-Cloro-5-[(5-[(2-clorobencil)amino]metil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi] benzonitrilo



- 5 Disoluciones estándar: El bromuro de la Preparación 18 (850 mg, 2,30 mmol) se disolvió en N-metilpirrolidina (43 ml).

Se trató 2-clorobencilamina (19 mg, 0,13 mmol) en una placa de 96 pocillos con la disolución del bromuro de la Preparación 18 (500 µl), y la mezcla se agitó durante 14 horas a 80°C. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido (500 µl) y se purificó por columna de HPLC (Magellen C₈(2), 150 x 10 mm;

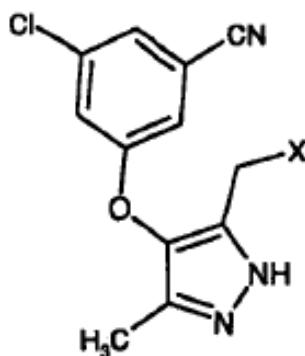
se usó una fase móvil en gradiente, 5:95 (en volumen) a 95:5 (en volumen) acetonitrilo:(ácido trifluoroacético al 0,1% en agua).

Tiempo de retención: 5,3 minutos.

LRMS (electropulverización): m/z $[MH^+]$ 386.

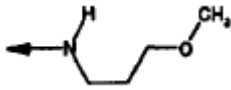
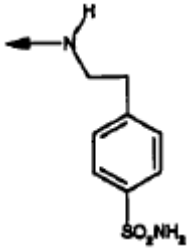
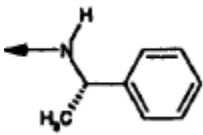
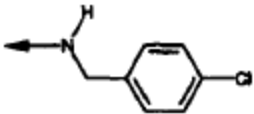
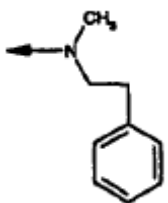
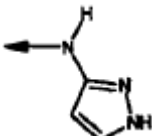
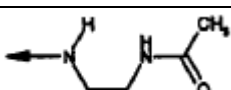
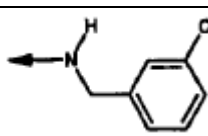
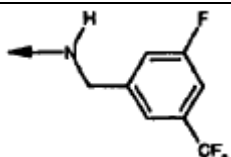
5 EJEMPLOS 219-249

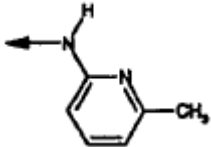
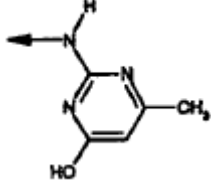
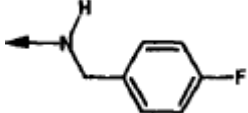
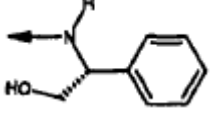
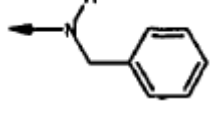
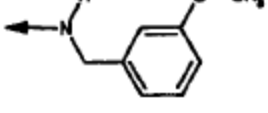
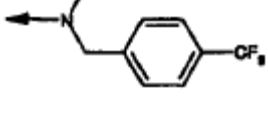
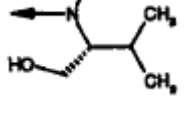
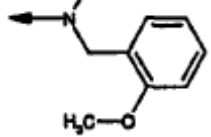
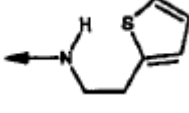
Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

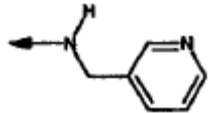
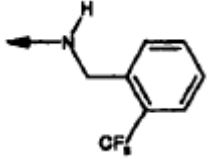
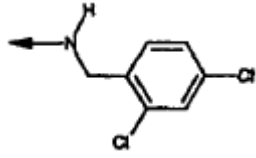
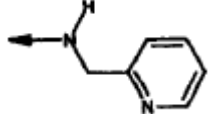
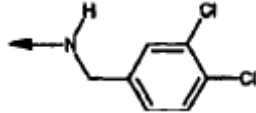
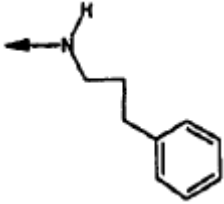
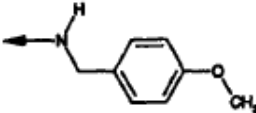


se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 218, usando la amina apropiada.

Ejemplo Núm.	X	tiempo de retención HPLC / min	LRMS (electropulverización) m/z $[MH^+]$
219		4,2	367
220		4,1	366
221		3,8	374
222		3,2	353
223		4,2	366

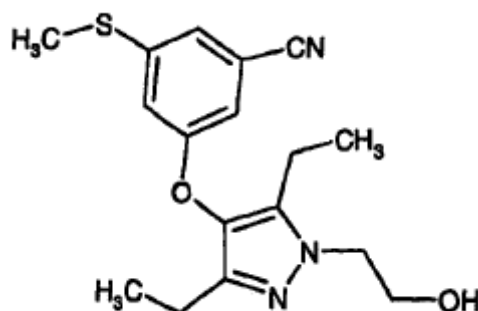
Ejemplo Núm.	X	tiempo de retención HPLC / min	LRMS (electropulverización) m/z [MH ⁺]
224		3,7	334
225		3,7	445
226		4,1	366
227		4,3	387
228		4,2	380
229		3,6	328
230		3,5	347
231		4,3	387
232		4,5	438

Ejemplo Núm.	X	tiempo de retención HPLC / min	LRMS (electropulverización) m/z [MH ⁺]
233		3,8	353
234		3,7	370
235		4,1	370
236		4,1	396
237		4,1	352
238		4,1	382
239		4,4	420
240		4,0	362
241		4,1	382
242		4,2	372

Ejemplo Núm.	X	tiempo de retención HPLC / min	LRMS (electropulverización) m/z [MH ⁺]
243		3,2	353
244		4,2	420
245		4,4	421
246		3,7	353
247		4,4	421
248		4,1	382
249		4,1	382

EJEMPLO 250

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(metilsulfanil)benzonitrilo



El alcohol protegido de la Preparación 93 (687 mg, 1,65 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (32 mg, 0,17 mmol) se disolvieron en metanol (16 ml) y se agitaron en nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añadió una segunda porción de ácido p-tolueno-sulfónico (32 mg, 0,17 mmol). Después de 18 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen) para proveer el compuesto del título (487 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 72^o C.

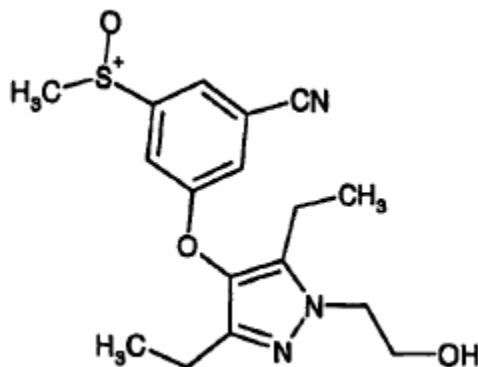
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,53 (q, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 332.

Microanálisis: Encontrado C, 61,36; H, 6,43; N, 12,55. C₁₇H₂₁N₃O₂S requiere C, 61,61; H, 6,39; N, 12,68%.

EJEMPLO 251

3-([3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)-5-(metilsulfinil)benzonitrilo



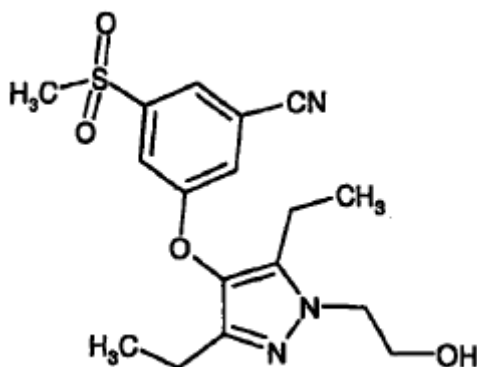
Se preparó alúmina húmeda añadiendo agua (1 ml) a una alúmina de grado I Brockman (5 g). A una disolución agitada del sulfuro del Ejemplo 250 (134 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió alúmina húmeda (400 mg) seguida de Oxone® (123 mg, 0,4 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 1 hora, se añadió una segunda porción de Oxone (123 mg, 0,4 mmol), y la mezcla se calentó durante otras 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 99:1 a 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (92 mg) en forma de un aceite.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 2,73 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [M+Na⁺] 370.

EJEMPLO 252

3-([3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)-5-(metilsulfonyl)benzonitrilo



5 A una disolución agitada del sulfuro del Ejemplo 250 (133 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml), a -78°C , se le añadió una disolución de ácido meta-cloroperoxibenzoico (138 mg de una mezcla 50% en peso, 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml). El baño de enfriamiento se eliminó y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se inactivó por adición de disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (6 ml) y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El análisis de ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) indicó una mezcla del producto deseado y el sulfóxido del Ejemplo 251. La mezcla de producto bruto se disolvió en diclorometano (2 ml), se enfrió hasta -78°C , y a esto se le añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (138 mg de una mezcla 50% en peso, 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó por adición de disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (6 ml) y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para dar el compuesto del título contaminado con ácido meta-cloroperoxibenzoico. A una disolución de este producto bruto en diclorometano, a -78°C , se le añadió dimetilsulfóxido (30 μl , 0,4 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se inactivó por adición de disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (10 ml), y se evaporó el diclorometano. La mezcla acuosa remanente se extrajo luego con éter dietílico (2x10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para dar la mezcla de producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 133°C .

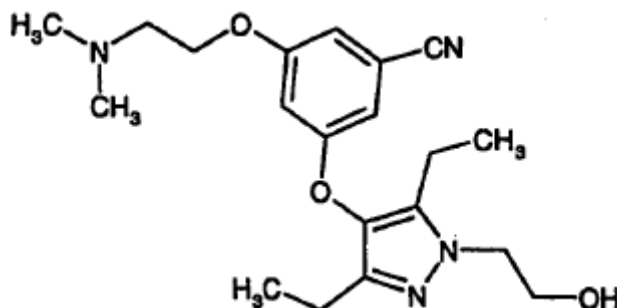
10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

15 LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 385.

20 HRMS: $[\text{MH}^+]$ 364,1329. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ requiere 364,1326.

EJEMPLO 253

3-{[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi}-5-[2-(dimetilamino)etoxi] benzonitrilo



30 A una disolución agitada del alcohol protegido de la Preparación 94 (180 mg, 0,39 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió ácido para-toluenosulfónico (69 mg, 0,47 mmol). Después de 18 horas a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol

(95:5, en volumen) seguido de diclorometano:metanol:amoníaco (80:20:1, en volumen) para proveer el compuesto del título (63 mg) en forma de un aceite.

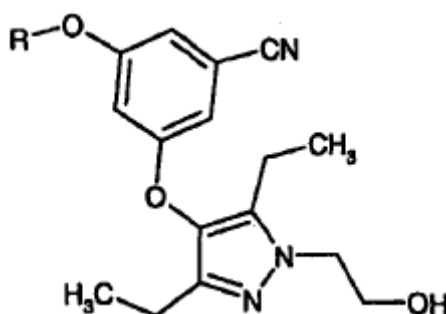
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (m, 6H), 2,43 (m, 8H), 2,52 (q, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,81 (s ancho, 1H), 4,08 (m, 6H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (s, 1H).

5 LRMS (APCI): m/z [MH^+] 373.

HRMS: [MH^+] 373.2234. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ requiere 373.2234.

EJEMPLOS 254-256

Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

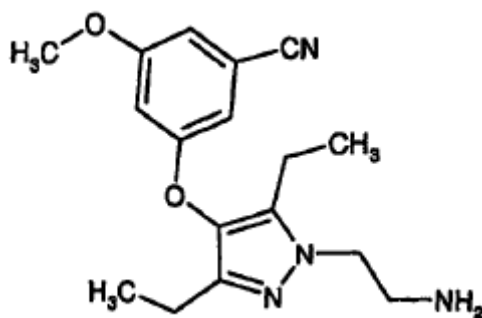


10 se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 253, usando como material de partida el alcohol protegido (PA) apropiado de las Preparaciones 95-97.

Ejemplo Núm.	Prep. PA núm.	R	Datos analíticos
254	95	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,82(s, 1H). LRMS (APCI): m/z [MH^+] 359 HRMS: [MH^+] 359,2083. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ requiere 359,2078.
255	96	CH_2CONH_2	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,74 (s ancho, 1H), 6,42 (s ancho, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,85 (s, 2H). LRMS (APCI): m/z 359 (MH^+)
256	97	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,09 (m, 6H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (8,1H). LRMS (electropulverización): m/z 360 (MH^+) HRMS: [MH^+] 360,1920. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ requiere 360,1918.

EJEMPLO 257

15 3-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metoxibenzonitrilo



5 El alcohol del Ejemplo 202 (87 mg, 0,28 mmol), trifenilfosfina (220 mg, 0,84 mmol) y ftalimida (124 mg, 0,84 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno, y se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (165 µl, 0,84 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1 ml). La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (6 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (68 µl, 1,40 mmol). La suspensión se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno, se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol. La disolución se pasó luego por una columna SCX, eluyendo con metanol para eliminar impurezas, luego amoniaco 2M en disolución de metanol para eluir el producto. El producto se purificó luego por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5), luego diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (90:10:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (67 mg) en forma de un aceite.

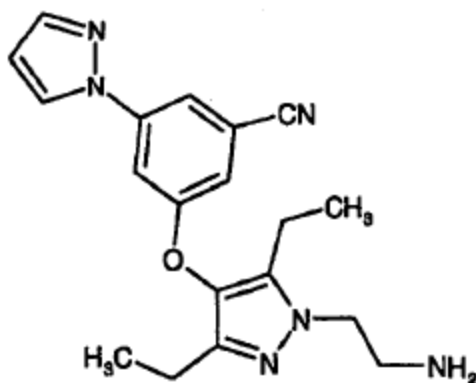
10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (m, 6H), 2,19 (s ancho, 2H), 2,43 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,80 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z 315 (MH^+)

15 HRMS: [MH^+] 315,1819. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere 315,1816.

EJEMPLO 258

3-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo



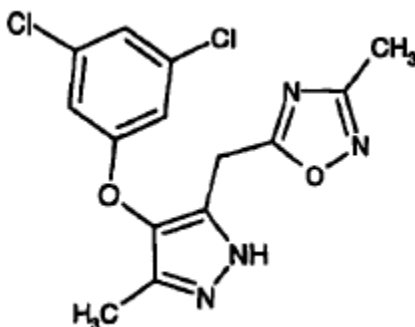
20 El alcohol del Ejemplo 164 (162 mg, 0,46 mmol), trifenilfosfina (362 mg, 1,38 mmol) y ftalimida (203 mg, 1,38 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (8 ml) a 0°C en nitrógeno, y se añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato (272 µl, 1,38 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1 ml). La reacción se dejó entibiar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (9 ml), y se añadió hidrato de hidrazina (112 µl, 2,3 mmol). La suspensión se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente en nitrógeno, se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en metanol. La disolución se pasó luego por una columna SCX, eluyendo con metanol para eliminar impurezas, luego amoniaco 2M en disolución de metanol para eluir el producto. El producto se purificó luego por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5), luego diclorometano:metanol:0,880 amoniaco (90:10:1, en volumen) para dar el compuesto del título (62 mg) en forma de un aceite.

30 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 1,15 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,63 (q, 2H), 3,13 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 351 (MH^+)

HRMS: $[MH^+]$ 351.1929. $C_{19}H_{22}N_4O_2$ requiere 351.1928.

EJEMPLO 259

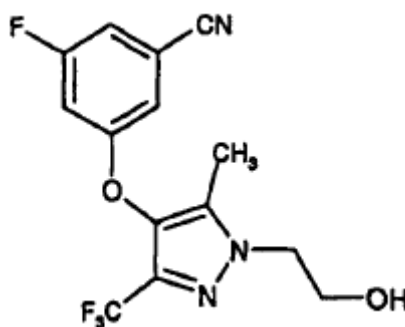
3,5-Diclorofenil-3-metil-5-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-il éter

- 5 A una disolución agitada del ácido (100 mg, 0,33 mmol) de la Preparación 92 en dimetilformamida (2 ml) se le añadió carbonildiimidazol (59 mg, 0,36 mmol) en una porción. Después de 30 minutos a temperatura ambiente se añadió (1Z)-N-hidroxietanimidamida (27 mg, 0,36 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una segunda porción de carbonildiimidazol (59 mg, 0,36 mmol), y la mezcla se calentó a 100°C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite pardo. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (30:70, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 2,12 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

- 15 LRMS (electropulverización): m/z 339 (MH^+)

EJEMPLO 260

3-Fluoro-5-[[1-(2-hidroxi)etil]-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]oxi} benzonitrilo

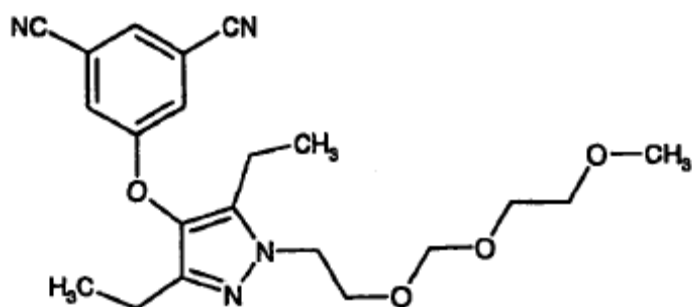
- 20 A una disolución agitada del alcohol protegido (85 mg, 0,21 mmol) de la Preparación 99 en metanol (0,5 ml) se le añadió ácido para-toluenosulfónico (4 mg, 0,02 mmol). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (60:40 seguido de 40:60, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (54 mg) en forma de un sólido blanco.

- 25 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 2,19 (s, 3H), 2,45 (t, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), LRMS (APCI): m/z 330 (MH^+)

Microanálisis: Encontrado C, 51,38; H, 3,52; N, 12,37. $C_{14}H_{11}F_4N_3O_2$ requiere C, 51,07; H, 3,37; N, 12,76%.

EJEMPLO 261

5-[(3,5-Dietil-1-{2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo



5 A una disolución agitada del alcohol (5,0 g, 16,11 mmol) del Ejemplo 119 en tetrahidrofurano (65 ml), a 0°C, se le añadió 2-metoxietoximetilcloruro (2,39 ml, 20,94 mmol) seguido de hidruro de sodio (838 mg de una dispersión al 60% en peso en aceite, 20,94 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó gota a gota con disolución saturada, acuosa de cloruro de amonio (3 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (250 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (150 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida.

10 La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano, seguido de diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (5,38 g) en forma de un aceite incoloro.

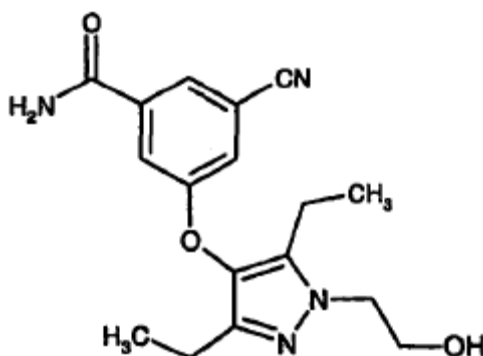
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 399 (MH^+)

15 Microanálisis: Encontrado C, 62,11; H, 6,67; N, 13,51. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4 + 0,43\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 62,09; H, 6,67; N, 13,79%.

EJEMPLO 262

3-Ciano-5-[[3,5-diethyl-1-(2-hidroxiethyl)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzamida



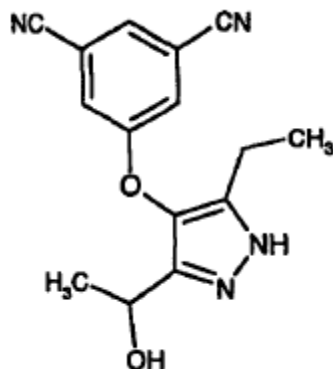
20 A una disolución agitada del pirazol (60 mg) de la Preparación 100 en diclorometano (4 ml) se le añadió tricloruro de aluminio (134 mg, 1 mmol). Después de 18 horas, se añadió hielo, la mezcla se neutralizó usando disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2x40 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (27 mg) en forma de un vidrio incoloro.

25

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 4,07 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H). LRMS (APCI): m/z 329 (MH^+)

EJEMPLO 263

5-[[5-Etil-3-(1-hidroxiethyl)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo



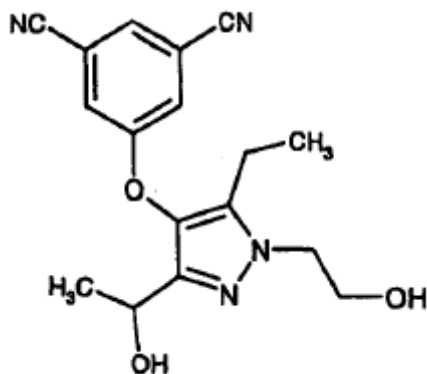
- 5 A una disolución agitada del pirazol de la Preparación 102 (219 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió disolución saturada, acuosa de carbonato sódico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (68 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,21 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 2,54 (q, 2H), 4,89 (q, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,43 (s, 1H).

- 10 LRMS (APCI): m/z 283 (MH^+)

EJEMPLO 264

5-[[5-Etil-3-(1-hidroxietil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



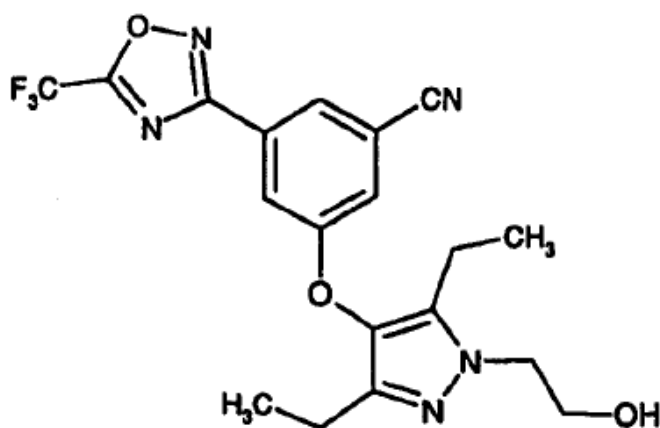
- 15 A una disolución agitada del pirazol de la Preparación 103 (80 mg, 0,19 mmol) en metanol (1ml) se le añadió ácido para-toluenosulfónico (4 mg, 0,02 mmol). Después de 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). El componente orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (44 mg) en forma de un sólido blanco.

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (t, 3H), 1,46 (d, 3H), 2,54 (q, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,79 (q, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 327 (MH^+)

EJEMPLO 265

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo



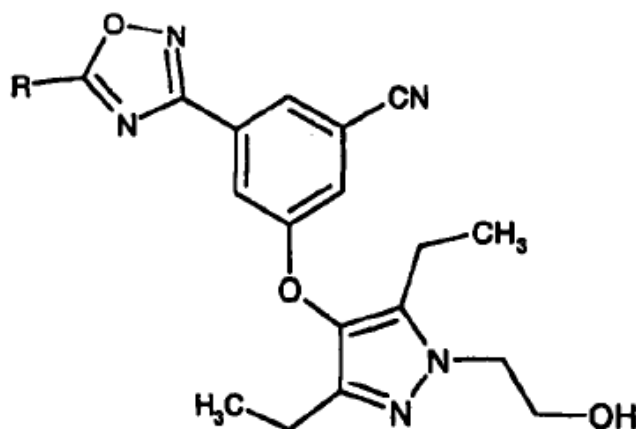
- 5 A una disolución agitada del pirazol de la Preparación 105 (235 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió tricloruro de aluminio (373 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se diluyó con agua (6 ml) y se extrajo con diclorometano (6 ml). El componente orgánico se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 99:1 a 80:20, en volumen) seguido por diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (80:20:1, en volumen) para proveer una muestra impura del compuesto del título (44 mg) en forma de un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por HPLC, usando una columna Phenomenex Luna C₁₈ 150x21,2 mm y eluyendo con un gradiente de disolvente de 5:95 ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en acetonitrilo:acetonitrilo (0-1 min 80:20; 1-7 min 80:20 cambiando a 0:100; 7-12 min 0:100; 12-12,1 min 0:100 cambiando a 80:20; 12.1-15 min 80:20) para proporcionar el compuesto del título (38 mg) en forma de un sólido blanco.

Tiempo de retención 5,7 minutos.

LRMS (electropulverización): m/z 422 (MH⁺)

EJEMPLOS 266-268

- 15 Los compuestos de los siguientes Ejemplos tabulados de la fórmula general:

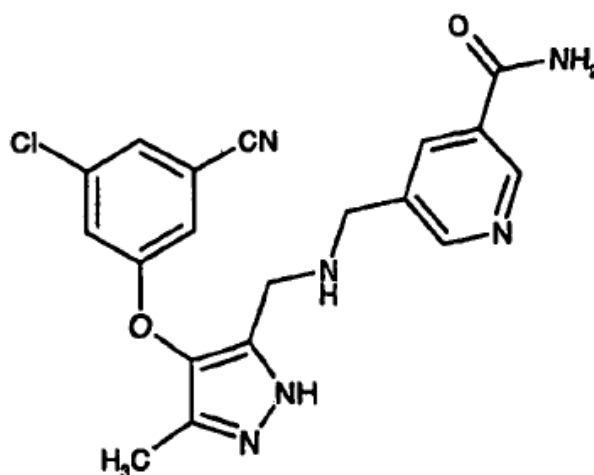


se prepararon por un método similar a aquel del Ejemplo 265, usando el alcohol protegido (PA) apropiado de la Preparación 106-108.

Ejemplo Núm.	Prep. PA núm.	R	Datos analíticos
266	106	Me	Tiempo de retención 4,8 minutos LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 368
267	107	Et	Tiempo de retención 5,3 minutos LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 382
268	108	Pr	Tiempo de retención 5,7 minutos LRMS (electropulverización): m/z 396 (MH ⁺)

EJEMPLO 269

5-[(4-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino)metil] nicotinamida



5

A una disolución agitada de la amina de la Preparación 111 (650 mg, 1,70 mmol) en alcohol iso-propílico (6 ml) se le añadió el pirazol de la Preparación 18 (210 mg, 0,57 mmol) seguido de carbonato de potasio (240 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y la mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (95:5:0,5 luego 90:10:1 luego 80:20:1, en volumen), lo que produjo una muestra impura del producto deseado. Se realizó cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (100:0:0, luego 95:5:0,5, luego 90:10:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

10

¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 2,05 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

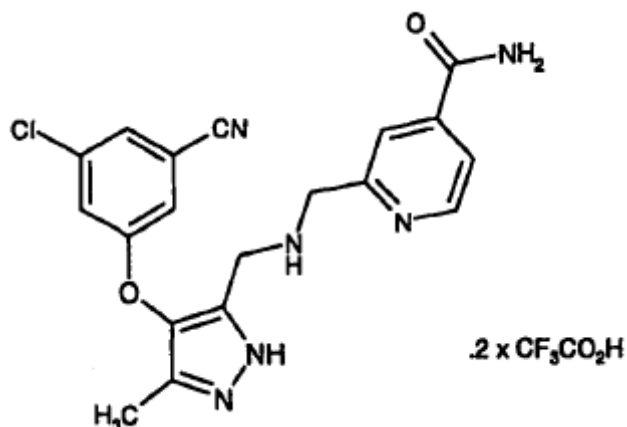
15

LRMS (APCI): m/z 419 (M+Na⁺)

HRMS: [MH⁺] 397,1173. C₁₉H₁₈N₆O₂Cl requiere 397,1175.

EJEMPLO 270

2-[(4-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino)metil] isonicotinamida



5 A una suspensión agitada de la amina de la Preparación 115 (250 mg, 1,66 mmol) y el pirazol de la Preparación 18 (155 mg, 0,42 mmol) en isopropanol (6 ml) se le añadió tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (85:15:1, en volumen) para dar una muestra impura del compuesto del título. El producto se purificó adicionalmente por HPLC, usando una columna Phenomonex Luna C₈(II) 10 μM 150x21,2 mm y eluyendo con un gradiente de disolvente de 5:95 ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en acetonitrilo:acetonitrilo (0-6 min 95:5 cambiando a 0:100; 6-10 min 0:100) para proporcionar el compuesto del título (65 mg) en forma de un sólido blanquecino.

Tiempo de retención: 3,40 minutos

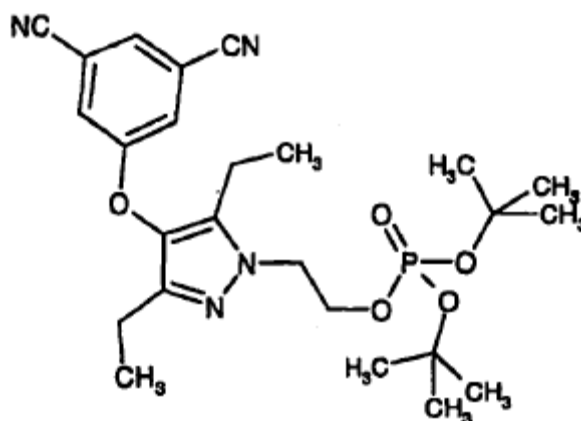
¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 2,14 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,68 (d, 1H)

LRMS (electropulverización): m/z 397 (MH⁺)

15 Microanálisis: Encontrado C, 44,56; H, 3,41; N, 14,07. C₁₉H₁₇N₆O₂Cl+1,9.CF₃CO₂H requiere C, 44,64; H, 3,11; N, 13,70%.

EJEMPLO 271

2-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil fosfato de di(terc-butilo)



20 A una disolución agitada del alcohol del Ejemplo 119 (500 mg, 1,60 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió tetrazol (226 mg, 3,20 mmol) seguido de di-terc-butil-N,N-diisopropilfosforamidita (1,02 ml, 3,20 mmol). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió en porciones ácido meta-cloroperoxibenzoico (1,0 g de una mezcla al 50% en peso, 3 mmol) (PRECAUCIÓN, EXOTERMO). Después de 10 minutos, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 ml). La disolución se lavó con disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (20 ml) y el componente acuoso se separó y se extrajo con diclorometano (20 ml). Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó

por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0.88 amoniaco (100:0:0, luego 99:1:0,1 luego 98:2:0,2, en volumen) para proveer una muestra del compuesto del título (660 mg)

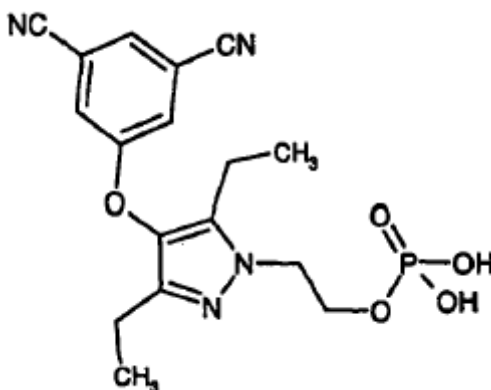
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 1,43 (s, 18H), 2,38 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 4,26 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 7,54 (s, 1H).

5 LRMS (electropulverización): m/z 525 (MH^+)

Microanálisis: Encontrado C, 57,77; H, 7,38; N, 10,33. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}+\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 57,68; H, 7,16; N, 10,76%.

EJEMPLO 272

2-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil dihidrógeno fosfato



- 10 A una disolución agitada del éster de fosfato del Ejemplo 271 (250 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (10 ml), a 0°C , se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y después de 4 horas se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC, usando una columna Phenomenex Luna $\text{C}_8(\text{II})$ $10\mu\text{M}$ $150\times 21,2$ mm y eluyendo con un gradiente de disolvente de 5:95 ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo:acetonitrilo (0-1,9 min 95:5; 2-10 min 90:10 cambiando a 30:70; 10,0-13,8 min 30:70; 13,8-13,9 min 30:70 cambiando a 95:5; 13,9-15min 95:5) para dar una muestra del producto deseado. Esta muestra se purificó adicionalmente por recristalización, usando acetonitrilo/agua, que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco, m.p. $198-199^\circ\text{C}$.

Tiempo de retención: 2,31 minutos.

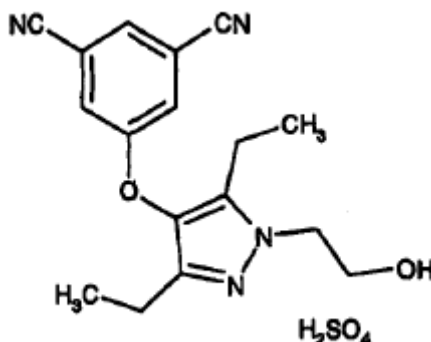
^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ = 1,09 (m, 6H), 2,35 (q, 2H), 2,61 (q, 2H), 4,28 (m, 4H), 7,55 (s, 2H), 7,79 (s, 1H).

20 LRMS (APCI): m/z 391 (MH^+)

Microanálisis: Encontrado C, 50,99; H, 4,92; N, 14,06. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}+0,5\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 51,13; H, 5,05; N, 14,03%.

EJEMPLO 273

Sal de sulfato de 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталonitrilo



- 25 A una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 119 (200 mg, 0,65 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió ácido sulfúrico (0,32 ml de una disolución acuosa 2M, 0,64 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y el

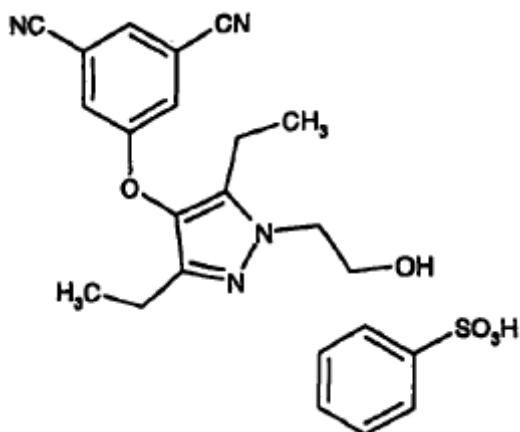
disolvente se dejó evaporar. El residuo se recrystalizó (tolueno/acetona) para dar el compuesto del título (160 mg) en forma de un polvo blanco, m.p. 105-110°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (m, 6H), 2,70 (m, 4H), 4,12 (bs, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,75 (bs, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,72 (s, 1H).

- 5 Microanálisis: Encontrado C, 50,29; H, 4,90; N, 13,48. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{H}_2\text{SO}_4$ requiere C, 49,99; H, 4,93; N, 13,72%.

EJEMPLO 274

Sal de ácido 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo bencenosulfónico



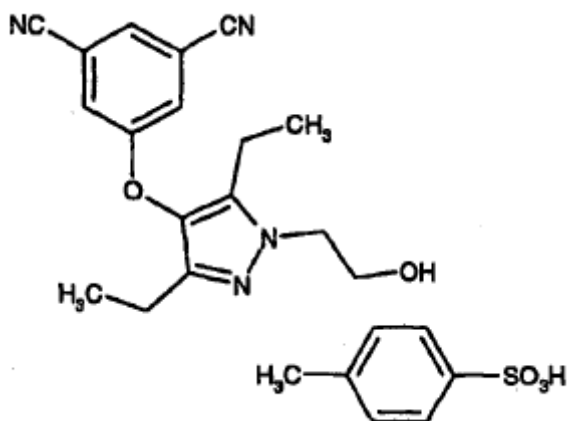
- 10 A una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 119 (20 g, 65 mmol) en acetona (200 ml) se le añadió ácido bencenosulfónico (10,7 g, 68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo recrystalizó dos veces (acetona) para dar el compuesto del título (16,2 g) en forma de un polvo blanco, m.p. 142-144°C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,05-1,08 (m, 6H), 2,59 (q, 2H), 2,68 (q, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,86 (d, 2H).

- 15 Microanálisis: Encontrado C, 58,86; H, 5,13; N, 11,88. $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ requiere C, 58,96; H, 5,16; N, 11,96%.

EJEMPLO 275

Sal de tosilato de 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo

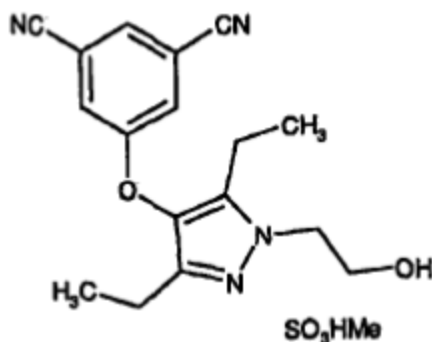


- 20 A una suspensión agitada del pirazol del Ejemplo 119 (300 mg, 1,00 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (202 mg, 1,10 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que los sólidos se disolvieron. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo recrystalizó (éter dietílico), se filtró y recrystalizó (alcohol isopropílico) para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 120°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,00 (m, 6H), 2,24 (m, 5H), 2,49 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,73 (s, 2H), 8,09 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado C, 59,64; H, 5,46; N, 11,60. $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ requiere C, 59,74; H, 5,43; N, 11,61%.

EJEMPLO 276

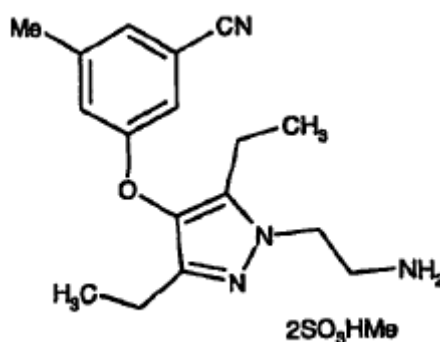
5 Sal de mesilato de 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo

10 A una suspensión agitada del pirazol del Ejemplo 119 (250 mg, 0,83 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (52 μl , 0,91 mmol), y la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que los sólidos se disolvieron. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de 1 ml. Precipitó un sólido blanco que se lavó con alcohol isopropílico frío para dar el compuesto del título (239 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 144-146°C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,02 (m, 6H), 2,32 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,75 (s, 2H), 8,11 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado C, 53,20; H, 5,52; N, 13,68. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ requiere C, 53,19; H, 5,46; N, 13,78%.

15 EJEMPLO 277

Sal de bis-mesilato de 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo

20 A una disolución agitada de la amina del Ejemplo 125 (119 mg, 0,40 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (1,00 ml de una disolución 0,84 M en etanol, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar parte del etanol. Se añadió una mezcla de éter dietílico y acetona, y precipitó un sólido blanco que se filtró y se lavó (éter dietílico/acetona) para dar el compuesto del título (153 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 146-148°C.

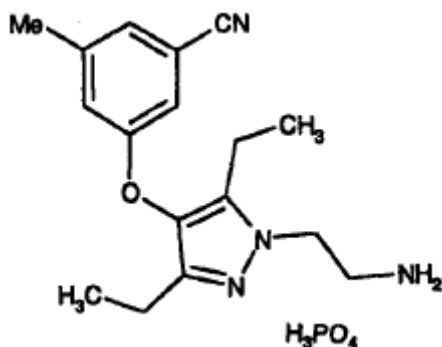
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,09 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 2,68 (s, 6H), 3,42 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,19 (s, 1H).

25 LRMS (termopulverización): m/z [base libre + H^+] 299

Microanálisis: Encontrado C, 45,83; H, 6,12; N, 11,27. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 0,50\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 45,68; H, 6,25; N, 11,21%.

EJEMPLO 278

Sal de fosfato de 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



A una disolución agitada de la amina del Ejemplo 125 (251 mg, 0,84 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió ácido fosfórico (63 μ l, 0,93 mmol). El precipitado resultante se filtró, se lavó (etanol, después éter dietílico) y se secó para dar el compuesto del título (265 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 210-211°C.

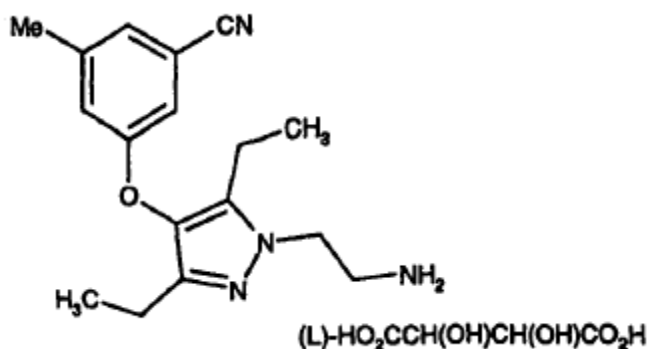
- 5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,08 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,56 (q, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,18 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [base libre + H^+] 299

Microanálisis: Encontrado C, 51,26; H, 6,36; N, 14,08. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$ requiere C, 51,51; H, 6,36; N, 14,14%.

EJEMPLO 279

- 10 Sal de tartrato de 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo (L)



A una disolución agitada de la amina del Ejemplo 125 (500 mg, 1,68 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió ácido (L)-tartárico (252 mg, 1,68 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta la disolución completa. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se formó un precipitado blanco que se filtró y se lavó (acetona) para dar el compuesto del título (515 mg) en forma de un polvo blanco, m.p. 159-161°C.

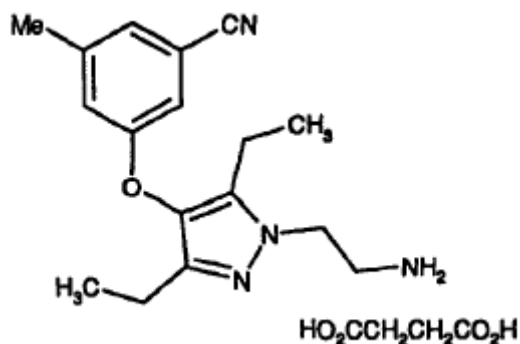
- 15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,05-1,10 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,17 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [base libre + H^+] 299

Microanálisis: Encontrado C, 54,80; H, 6,38; N, 12,11. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0,65\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 54,81; H, 6,42; N, 12,10%.

- 20 EJEMPLO 280

Sal de succinato de 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



5 A una disolución agitada de la amina del Ejemplo 125 (235 mg, 0,79 mmol) en acetona (7 ml) se le añadió ácido succínico (93 mg, 0,79 mmol). Después de dos minutos, la mezcla se concentró hasta ~ 3 ml usando una corriente de gas nitrógeno que produjo la formación de cristales blancos. El precipitado se filtró y se lavó (acetona) para dar el compuesto del título (172 mg) en forma de cristales blancos, m.p. 155°C.

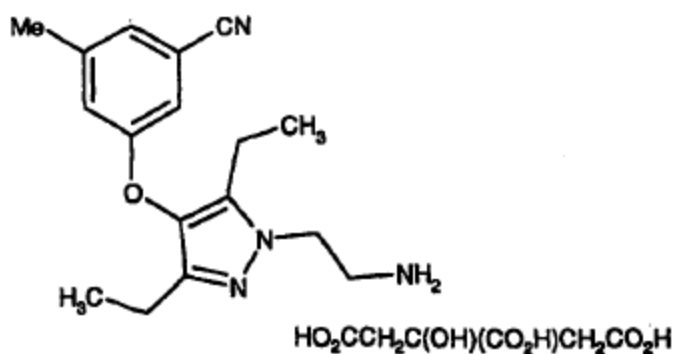
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,03-1,07 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,50 (s, 4H), 2,59 (q, 2H), 3,34 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [base libre + H^+] 299

Microanálisis: Encontrado C, 60,47; H, 6,77; N, 13,39. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5$ requiere C, 60,56; H, 6,78; N, 13,45%.

10 EJEMPLO 281

Sal de citrato de 3-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo (L)



15 A una disolución agitada de la amina del Ejemplo 125 (140 mg, 0,47 mmol) en acetona (3 ml) se le añadió ácido cítrico (90 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó hasta disolución completa. La mezcla se concentró hasta ~ 1 ml, usando una corriente de gas nitrógeno y se enfrió en un congelador durante 1,5 horas. Se recogió un precipitado que se filtró para dar el compuesto del título (149 mg) en forma de un polvo blanco, m.p. 180-182°C.

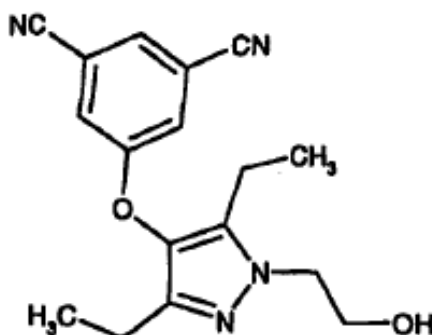
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,04-1,07 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,80 (d, 2H), 3,42 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,21 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [base libre + H^+] 299

20 Microanálisis: Encontrado C, 56,19; H, 6,20; N, 11,31. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$ requiere C, 56,32; H, 6,16; N, 11,42%.

EJEMPLO 282

5-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo



Se añadió gota a gota 2-hidroxiethylhidrazina (8,43 ml, 124 mmol) a una disolución de la dicetona de la Preparación 45 (30,5 g, 113 mmol) en ácido acético (300 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido anaranjado. Esto se combinó con un sólido anaranjado de otra reacción llevada a cabo en un modo idéntico. El producto bruto combinado se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-pentano (75:25 en volumen) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco. El análisis de nmr de protones indicó la presencia de impurezas menores, de modo que el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (50:50 en volumen) para proporcionar el compuesto del título (50 g) en forma de un sólido blanco, m.p. 125°C.

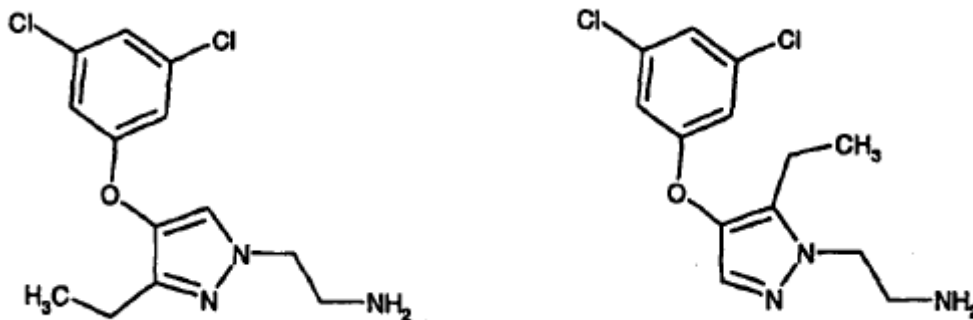
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (6H, m), 2,40 (2H, q), 2,53 (2H, q), 3,53 (1H, m), 4,11 (4H, m), 7,40 (2H, s), 7,58 (1H, s).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 311.

Microanálisis: Encontrado: C, 65,62; H, 5,85; N, 18,04. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere C, 65,64; H, 5,84; N, 18,05%.

15 EJEMPLO 283

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina y 2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina



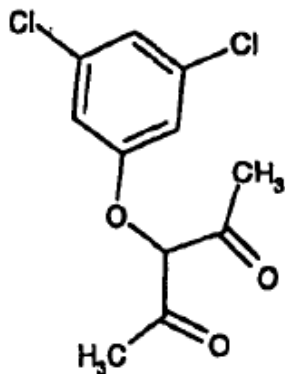
El pirazol del Ejemplo 42 (1,03 g, 4,00 mmol) e hidrocloreto de 2-cloroetilamina (510 mg, 4,40 mmol) se calentaron como una fusión a 150°C durante 24 horas. La reacción se enfrió, y se lavó una disolución del residuo en diclorometano (100 ml) con una disolución acuosa de carbonato de potasio 1M (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (93:7:1, en volumen) para proporcionar los compuestos del título (768 mg) en una relación 85:15 de regioisómeros en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (mayor, t, 3H), 1,16 (menor, t, 3H), 2,47 (mayor, q, 2H), 2,60 (menor, q, 2H), 3,13 (mayor, m, 2H), 3,13 (menor, m, 2H), 4,10 (mayor, m, 2H), 4,10 (menor, m, 2H), 4,24 (mayor, t, 2H), 4,24 (menor, t, 2H), 6,85 (mayor, s, 2H), 6,85 (menor, s, 2H), 7,02 (mayor, s, 1H), 7,02 (menor, s, 1H), 7,27 (mayor, s, 1H), 7,31 (menor, s, 1H).

LRMS (termpulverización): m/z [MH^+] 300.

Las siguientes Preparaciones describen la preparación de determinados intermedios en los Ejemplos precedentes.

PREPARACIÓN 1

3-(3,5-Diclorofenoxi)-2,4-pentanodiona

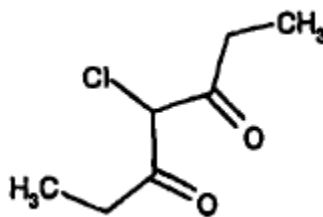
- 5 Se añadió 3-cloro-2,4-pentanodiona (183 μ L, 1,53 mmol) a una suspensión agitada de 3,5-diclorofenol (250 mg, 1,53 mmol) y carbonato de potasio (233 mg, 1,69 mmol) en acetona (7,7 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se calentó a reflujo durante 3½ horas. Después de enfriar, se añadió yoduro sodio (230 mg, 1,53 mmol) y se mantuvo a reflujo durante otras 3½ horas. Después de enfriar nuevamente, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida en una campana de humos (Advertencia: posible gas lacrimógeno residual) para eliminar la acetona. La disolución acuosa roja resultante se diluyó con ácido clorhídrico 2M (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada, acuosa de sulfito sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dejar un aceite rojo (344 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (20:1, en volumen) para dar el compuesto del título (118 mg) en forma de un sólido de color crema m.p. 91-92°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,04 (s, 6H), 6,84 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 14,38 (br.s, 1H)

- 15 LRMS (termopulverización): m/z [MNH_4^+] 278.

Microanálisis: Encontrado: C, 50,43; H, 3,84. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$ requiere C, 50,60; H, 3,86%.

PREPARACIÓN 2

4-Cloro-3,5-heptanodiona

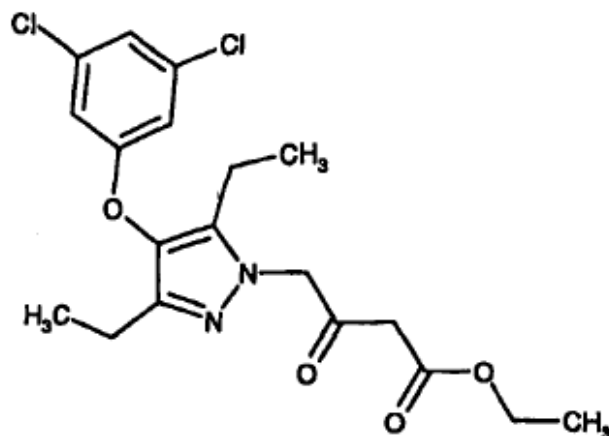
- 20 Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (29,7 ml, 0,234 mol) a una disolución agitada de color amarillo pálido de bromuro de tetrabutilamonio (1,26 g, 3,9 mmol) en acetonitrilo seco (116 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La disolución resultante se enfrió en hielo y después se añadieron 3,5-heptanodiona (10,6 ml, 78,0 mmol) y dimetilsulfóxido seco (16,6 ml, 0,234 mol) gota a gota durante 5 minutos, produciendo una disolución amarilla que se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente, con agitación, durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (1 litro), se agitó durante 10 min y luego se extrajo con éter (1x500 ml, 2x250 ml). Las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por destilación a presión reducida para proveer el compuesto del título (5,5 g) en forma de un aceite pálido, b.p. 102-105°C/54mmHg que contenía aprox. 10% 4,4-dicloro-3,5-heptanodiona según lo estimado por el microanálisis.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (t, 6H), 2,59 (q, 4H), 4,77 (s, 0,2H, dicetona), 15,50 (s, 0,8H, enol).

LRMS (termopulverización): m/z [MNH_4^+] 180 para el compuesto del título y 214 para la impureza diclorada.

PREPARACIÓN 3

4-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-3-oxobutanoato de etilo



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 250 mg, 6,17 mmol) a una disolución agitada de 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol (800 mg, 2,81 mmol, Ejemplo 3) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 minutos, tiempo durante el cual se desprendió el hidrógeno y se añadió luego 4-cloroacetoacetato de etilo (0,42 ml, 3,09 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó por adición de agua (0,5 ml) y se concentró a presión reducida. Se lavó una disolución del residuo en acetato de etilo (50 ml) con disolución saturada, acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (30:70, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g) en forma de un sólido blanco, m.p. 82-84°C.

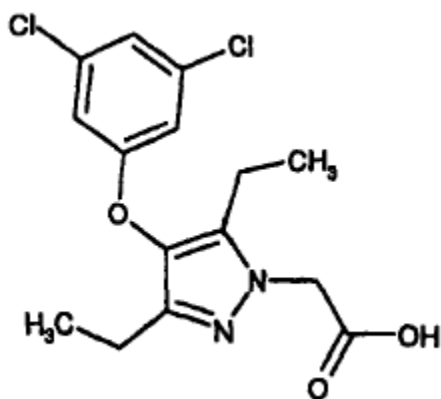
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (6H, m), 1,26 (3H, t), 2,44 (4H, q), 3,47 (2H, s), 4,22 (2H, q), 4,96 (2H, s), 6,82 (2H, s), 7,02 (1H, s).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 413.

Microanálisis: Encontrado: C, 55,13; H, 5,34; N, 6,98. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ requiere C, 55,22; H, 5,37; N, 6,78%.

15 PREPARACIÓN 4

Ácido [4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acético



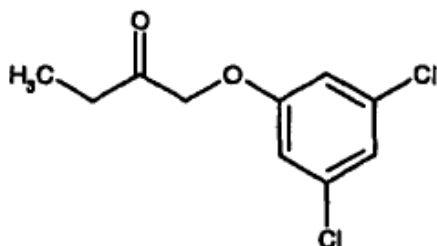
Se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido sódico (1N, 6,2 ml, 6,2 mmol) a una disolución agitada del éster (2 g, 5,6 mmol) del Ejemplo 9 en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C. Después de 1 hora, el disolvente se eliminó a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico acuoso (20 ml) con agitación vigorosa. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con éter (3x30 ml) y se secó en una pistola de vacío a 60°C/10mmHg para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,5 g), m.p. 157-158°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (6H, m), 2,52 (2H, q), 2,60 (2H, q), 5,03 (2H, s), 6,95 (2H, s), 7,14 (1H, s).

LRMS (electropulverización): m/z [M-H^+] 341.

25 PREPARACIÓN 5

1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-butanona



5 Se añadió carbonato de cesio (108 g, 0,33 mol) en una porción a una disolución agitada de 3,5-diclorofenol (49 g, 0,30 mol) en acetona (900 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A esta suspensión se le añadió gota a gota una disolución de 1-bromo-2-butanona (30,6 ml, 0,30 mol) en acetona (300 ml) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml), y la acetona se eliminó a presión reducida. La mezcla se extrajo con diclorometano (2x300 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite claro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:ciclohexano (50:50, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (65 g) en forma de un aceite amarillo.

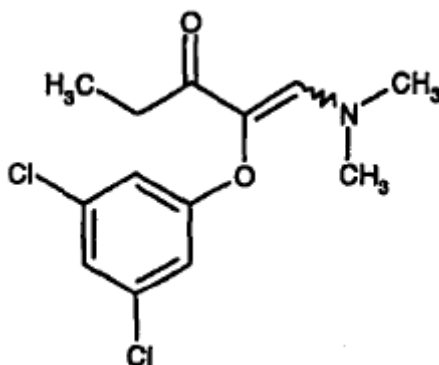
10

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 2,60 (q, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 250.

PREPARACIÓN 6

2-(3,5-Diclorofenoxi)-1-(dimetilamino)-1-penten-3-ona



15

Se calentó una disolución de la cetona de la Preparación 5 (65 g, 0,28 mol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetal (75 ml, 0,56 mol) a 100°C usando un aparato Dean-Stark durante 10 horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen) y luego pentano:acetato de etilo (60:40, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (55 g) en forma de un aceite amarillo que solidificó en reposo. El sólido amarillo resultante se lavó con pentano (100 ml) y se secó para proporcionar el compuesto del título (28 g) en forma de un sólido amarillo, m.p. 96-97°C.

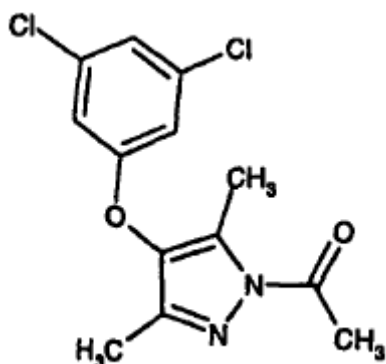
20

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H), 2,30 (br s, 2H), 2,94 (s, 6H), 6,77 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 288.

25 PREPARACIÓN 7

1-Acetil-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol



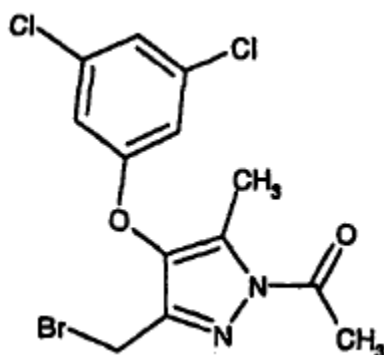
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 684 mg, 17,1 mmol) a una disolución agitada de cloruro de acetilo (1,21 ml, 17,1 mmol) y el pirazol del Ejemplo 53 (4,00 g, 15,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y luego se inactivó por adición de agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:éter (90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g) en forma de un sólido blanco, m.p. <60°C.

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,78 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 299.

PREPARACIÓN 8

1-Acetil-3-(bromometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-5-metil-1H-pirazol



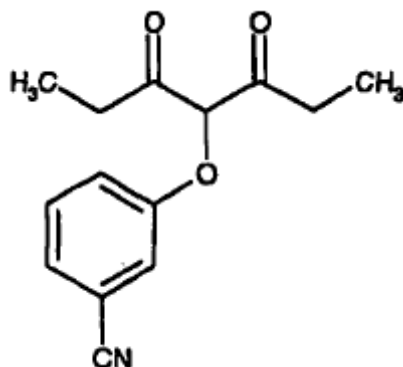
15 Se añadió N-bromosuccinimida (2,70 g, 15,0 mmol) a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 7 (3,00 g, 10,0 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (40 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se calentó a 80°C durante 1 hora y luego se añadió azobisisobutironitrilo (2 mg), y la mezcla de reacción se calentó durante otras 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó un sólido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml). El acetato de etilo se lavó con disolución de carbonato de sodio acuoso 1M (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen) para proveer un sólido amarillo que se lavó con éter enfriado con hielo (20 ml) para proporcionar el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido blanco, m.p. 111-113°C.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,10 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,11 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 379.

PREPARACIÓN 9

4-(3-Cianofenoxi)-3,5-heptanodiona



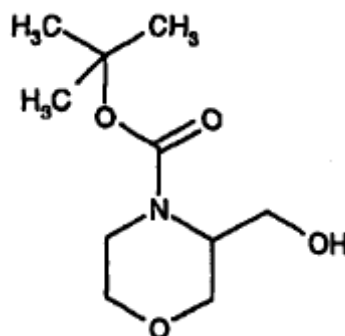
Una mezcla de la p-dicetona de la Preparación 2 (1,79 g, 11,0 mmol), 3-cianofenol (1,31 g, 11,0 mmol), carbonato de cesio (3,58 g, 11,0 mmol) y acetona (44 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,10 g) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (t, 6H), 2,49 (q, 4H), 7,16 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 14,51 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 263.

PREPARACIÓN 10

3-(Hidroximetil)-4-morfolinacarboxilato de terc-butilo



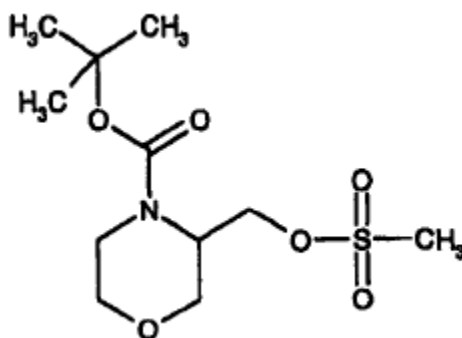
Se añadió gota a gota borano (38,1 ml de una disolución 1,0M en tetrahidrofurano, 38,1 mmol) a una suspensión agitada de ácido 3-morfolinacarboxílico (1,00 g, 7,63 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo, se tornó homogénea y se siguió calentando durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite pardo. El residuo se disolvió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1M y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Después de este periodo, se añadió bicarbonato de di-terc-butilo (1,66 g, 7,63 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se diluyó con éter (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen) y luego acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,30 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,48 (s, 9H), 2,05 (s, 1H), 3,19 (br t, 1H), 3,47 (td, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,87 (m, 6H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 218.

PREPARACIÓN 11

3-[[[(Metilsulfonyl)oxi]metil]-4-morfolinacarboxilato de terc-butilo

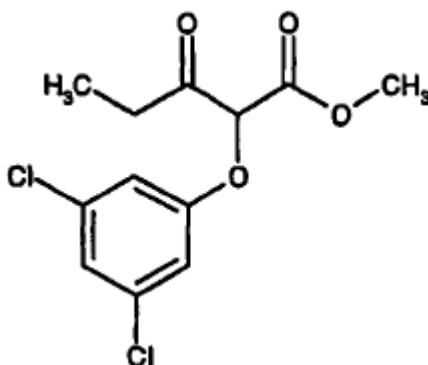


5 Se añadió gota a gota trietilamina (1,15 ml, 8,29 mmol) a una disolución agitada del alcohol de la Preparación 10 (1,20 g, 5,52 mmol) y anhídrido metanosulfónico (1,44 g, 5,52 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora y después se vertió en agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,20 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,49 (s, 9H), 3,06 (s, 3H), 3,50 (td, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,80 (m, 4H), 4,26 (br s, 1H), 4,39 (m, 2H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 313.

10 PREPARACIÓN 12

Metil-2-(3,5-diclorofenoxi)-3-oxopentanoato



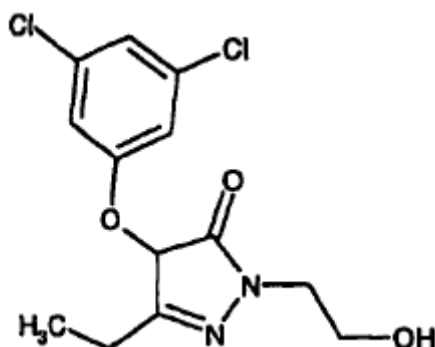
15 Una mezcla de metil-2-cloro-3-pentanoato (25,0 g, 152 mmol), 3,5-diclorofenol (24,6 g, 152 mmol), carbonato de cesio (54,4 g, 167 mmol) y acetona (500 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dejar un aceite anaranjado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:tolueno (90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (40,0 g) en forma de un aceite rosado.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (t, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 7,10 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 308.

PREPARACIÓN 13

4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-etil-2-(2-hidroxietil)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 5 Se añadió una disolución de 2-hidroxiethylhidrazina (4,30 g, 56,7 mmol) en ácido acético glacial (2,0 ml) a una disolución agitada del cetoéster de la Preparación 12 (15,0 g, 51,5 mol) en ácido acético glacial (100 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (10,1 g) en forma de un aceite incoloro.

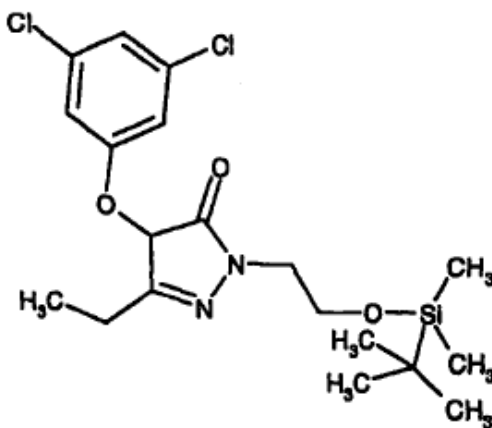
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (t, 3H), 2,29 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,21 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 317.

- 10 Microanálisis: Encontrado: C, 48,86; H, 4,44; N, 9,01. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2$ requiere C, 49,23; H, 4,45; N, 8,83%.

PREPARACIÓN 14

2-(2-(terc-Butil(dimetil)silil)oxi)etil-4-(3,5-diclorofenoxi)-5-etil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona



- 15 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (8,14 g, 54,0 mmol) en una porción a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 13 (14,3 g, 45,0 mmol) e imidazol (3,98 g, 58,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (90 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (9,56 g) en forma de un aceite incoloro.

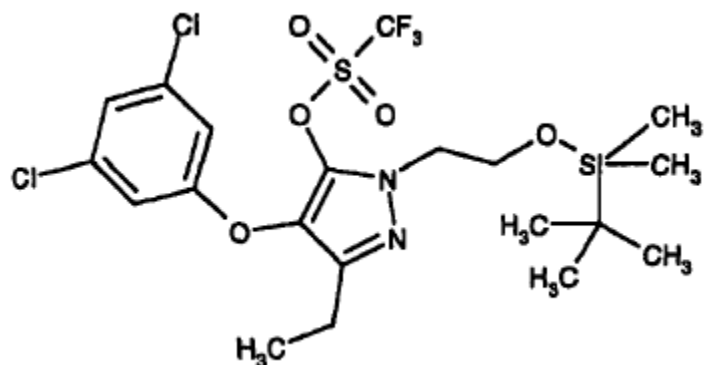
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,15 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,16 (t, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 431.

Microanálisis: Encontrado: C, 52,87; H, 6,52; N, 6,46. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2\text{Si}$ requiere C, 52,90; H, 6,54; N, 6,49%.

- 25 PREPARACIÓN 15

1-(2-((terc-Butil(dimetil)silil)oxi)etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-5-il trifluorometanosulfonato



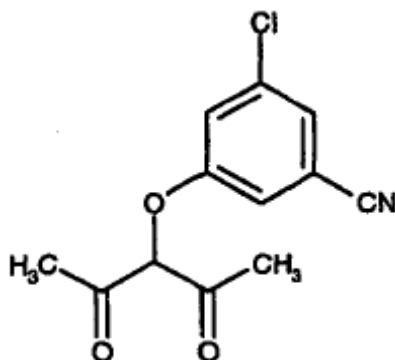
5 Se añadió feniltriflamida (3,70 g, 10,5 mmol) en una porción a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 14 (4,10 g, 9,50 mmol) y trietilamina (1,60 ml, 11,4 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas y después se vertió en agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (5,10 g) en forma de un aceite púrpura.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 0,01 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,17 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 7,08 (s, 1H).

10 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 563.

PREPARACIÓN 16

3-(1-Acetil-2-oxopropoxi)-5-clorobenzonitrilo

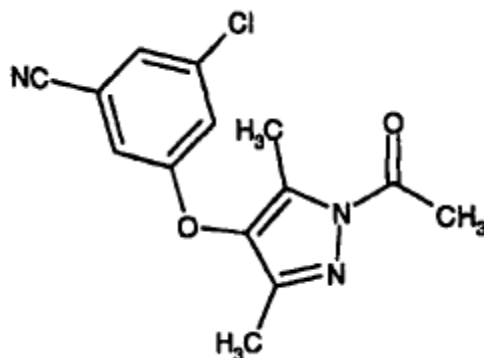


15 Una mezcla de 3-cloro-2,4-pentanodiona (6,73 g, 50,0 mmol), el fenol de la Preparación 36 (7,67 g, 50,0 mmol), carbonato de cesio (18,0 g, 55,4 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron N,N-dimetilformamida (6 ml) y acetona (30 ml), y la reacción se calentó a 70°C durante otras 12 horas. Después de enfriar, el sólido se eliminó por filtración y se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 1M (150 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3x100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,50 g) en forma de un sólido pardo, m.p. 105-108°C.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,04 (s, 6H), 7,13 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 14,40 (s, 1H).

PREPARACIÓN 17

3-[(1-Acetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo



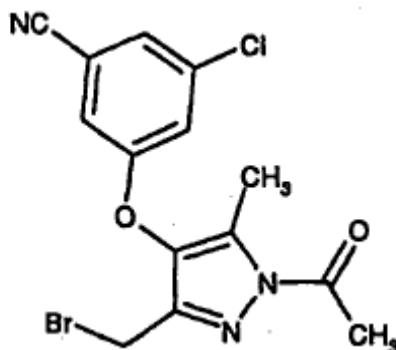
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 840 mg, 21,0 mmol) a una disolución agitada de cloruro de acetilo (1,50 ml, 21,0 mmol) y el pirazol del Ejemplo 76 (4,80 g, 19,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y luego se inactivó por adición de agua (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x120 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (5,00 g) en forma de un sólido blanco, m.p. <60°C.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2,06 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,29 (m, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 290.

PREPARACIÓN 18

3-[[1-Acetil-3-(bromometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo

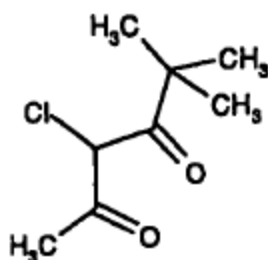


Se añadió N-bromosuccinimida (4,60 g, 25,6 mmol) a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 17 (5,00 g, 17,3 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (70 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una segunda porción de N-bromosuccinimida (2,00 g, 11,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante otras 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y el aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:diclorometano (25:75, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (2,30 g) en forma de un sólido blanco, m.p. 122-123°C.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 2,10 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,39 (s, 1H).

PREPARACIÓN 19

3-Cloro-5,5-dimetil-2,4-hexanodiona



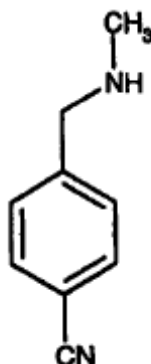
- Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (26,8 ml, 0,21 mol) a una disolución agitada de color amarillo pálido de bromuro de tetrabutilamonio (1,13 g, 3,50 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La disolución resultante se enfrió en hielo y se añadieron luego gota a gota 5,5-dimetilhexano-2,4-diona (10,0 g, 70,4 mmol) y dimetilsulfóxido (14,7 ml, 0,21 mol) durante 5 minutos, produciendo una disolución amarilla que se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (1000 ml), se agitó durante 10 min y luego se extrajo con éter (1x500 ml, 2x250 ml). Las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido, b.p. 220-225°C/60mmHg.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 5,10 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 194.

PREPARACIÓN 20

4-[(Metilamino)metil]benzonitrilo



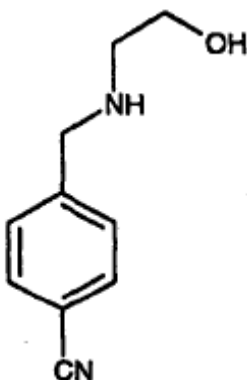
- Se agitaron 4-cianobenzaldehído (12,0 g, 92,0 mmol), metilamina (69 ml de una disolución 2,0M en tetrahidrofurano, 137 mmol) y sulfato de magnesio (45 g) en diclorometano (300 ml) a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (200 ml) y se añadió borohidruro de sodio (4,10 g, 109 mmol) cuidadosamente con agitación vigorosa. Una vez que la adición se había completado, la reacción se agitó durante 1 hora y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (2x200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (13,4 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

- $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,64 (d, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 147.

PREPARACIÓN 21

4-[(2-Hidroxietil)amino]metil]benzonitrilo



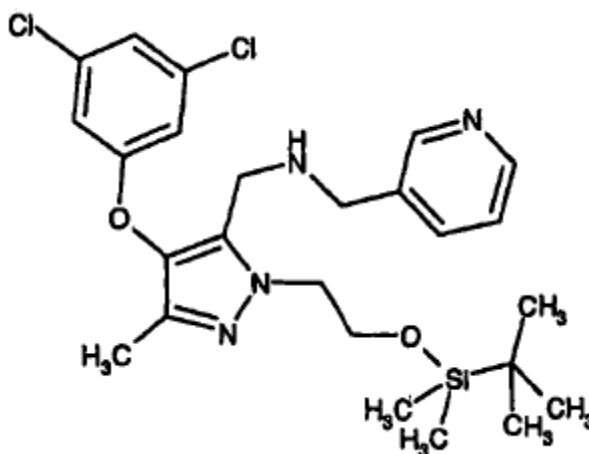
Una mezcla de 4-cianobenzaldehído (14,1 g, 107 mmol), etanolamina (6,56 g, 107 mmol) y tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 14 horas usando un aparato Dean-Stark para eliminar agua. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (200 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadieron gota a gota trietilamina (16,3 ml, 117 mmol) y clorotrimetilsilano (14,9 ml, 117 mmol). Se formó un precipitado blanco y después de agitar durante 1 hora la mezcla se titró. El filtrado se concentró a presión reducida para dejar un sólido anaranjado (25,0 g). El sólido anaranjado se disolvió en metanol (200 ml) y se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (4,50 g, 122 mmol) con agitación vigorosa. Una vez que la adición se había completado, la reacción se agitó durante 1 hora y la mezcla se concentró luego a presión reducida. El residuo se disolvió en disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (200 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3x200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (12,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó en reposo para dejar un sólido amarillo, m.p. <60°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 1,84 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 177.

PREPARACIÓN 22

N-([1-(2-([terc-Butil(dimetil)silil]oxi)etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil)-N-(3-piridinilmetil)amina



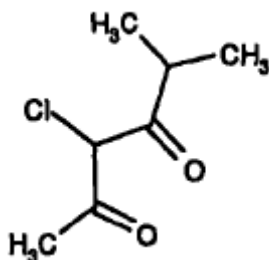
Se añadió 3-(metilamino)piridina (327 mg, 3,04 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 28 (300 mg, 0,610 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un aceite anaranjado. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,15 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,47 (m, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 521. '

PREPARACIÓN 23

3-Cloro-5-metil-2,4-hexanodiona



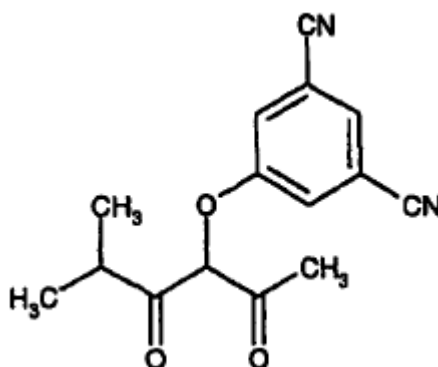
- 5 Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (13,4 ml, 105 mmol) a una disolución agitada de color amarillo pálido de yoduro de tetrabutilamonio (566 mg, 1,53 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La disolución resultante se enfrió en hielo y se añadieron gota a gota 5-metilhexano-2,4-diona (4,50 g, 35,1 mmol) y luego dimetilsulfóxido seco (7,47 ml, 105 mmol) durante 5 minutos, produciendo una disolución amarilla que se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Se añadió luego bromuro de tetrabutilamonio (566 mg, 1,75 mmol) en una porción, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), se agitó durante 10 min y luego se extrajo con éter (3x100 ml). Las capas etéreas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (2,00 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (d, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,25 (sept, 1H), 15,60 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MNH₄⁺] 180.

PREPARACIÓN 24

5-(1-Acetil-3-metil-2-oxobutoxi)isofalonnitrilo



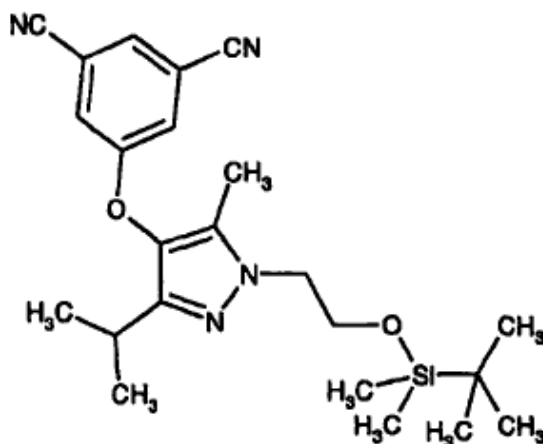
- 20 Una mezcla de la diona de la Preparación 23 (1,12 g, 6,94 mmol), el fenol de la Preparación 39 (1,00 g, 6,94 mmol), carbonato de cesio (2,25 g, 6,94 mmol) y acetona (30 ml) se calentaron a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dejar un sólido pardo. El sólido se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 1M (50 ml) y la disolución se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (580 mg) en forma de un sólido amarillo.

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (d, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,24 (sept, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 14,71 (s, 1H).

- 30 LRMS (electropulverización): m/z [M-H⁺] 269.

PREPARACIÓN 25

5-[[1-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



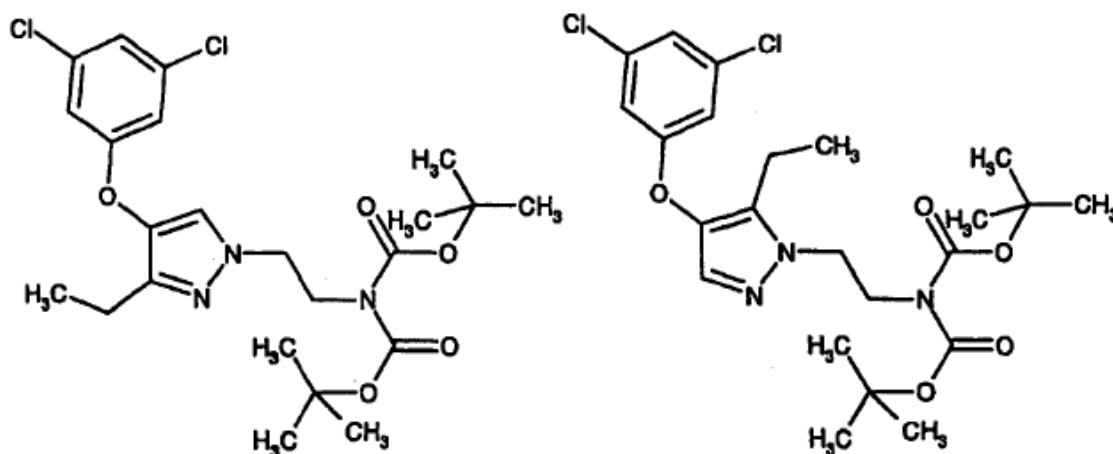
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 45 mg, 1,12 mmol) a una disolución agitada de 2-bromoetoxi-t-butildimetilsilano (270 mg, 1,12 mmol) y el pirazol del Ejemplo 95 (250 mg, 0,930 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó por adición de agua (50 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dejar un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,19 (d, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,79 (sept, 1H), 3,99 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 425.

PREPARACIÓN 26

15 2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilimidodicarbonato de di(terc-butilo) y 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-5-etil-1H-pirazol-1-il]etilimidodicarbonato de di(terc-butilo)



Se añadieron en porciones dicarbonato de di-t-butilo (14,0 g, 64,2 mmol) y 4,4-dimetilaminopiridina (630 mg, 5,14 mmol) a una disolución agitada de las aminas del Ejemplo 283 (7,72 g, 25,7 mmol) en acetonitrilo (128 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas y se concentró a presión reducida. Se lavó una disolución del residuo en diclorometano (300 ml) con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para dar los compuestos del título (12,3 g) en una relación de regioisómeros 85:15 en forma de un aceite incoloro.

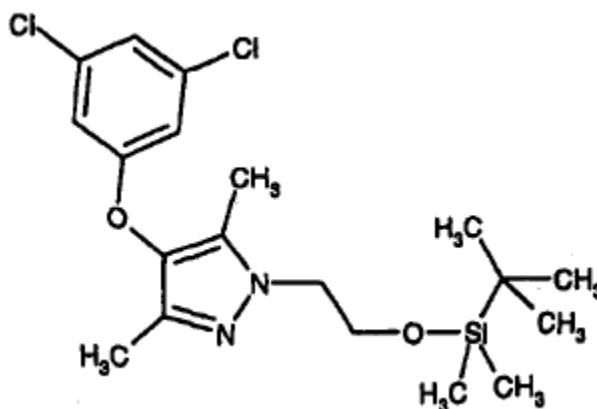
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (mayor, t, 3H), 1,15 (menor, t, 3H), 1,52 (mayor, s, 18H), 1,52 (menor, s, 18H), 2,47 (mayor, q, 2H), 2,56 (menor, q, 2H), 4,00 (mayor, t, 2H), 4,00 (menor, t, 2H), 4,24 (mayor, t, 2H), 4,24 (menor, t, 2H), 6,85 (mayor, s, 2H), 6,85 (menor, s, 2H), 7,00 (mayor, s, 1H), 7,00 (menor, s, 1H), 7,21 (mayor, s, 1H), 7,25 (menor, s, 1H).

5 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 500.

Microanálisis: Encontrado: C, 54,94; H, 6,26; N, 8,27. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5$ requiere C, 55,20; H, 6,24; N, 8,40%.

PREPARACIÓN 27

1-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol



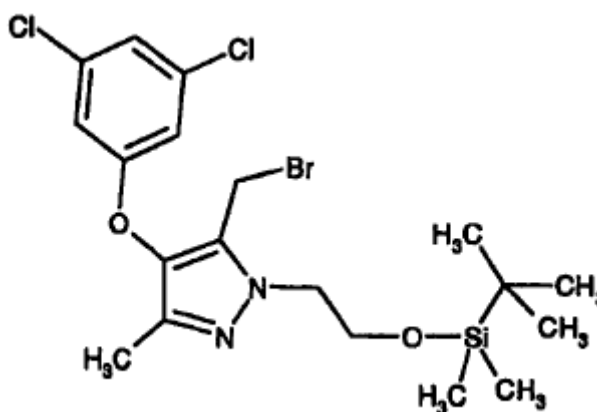
- 10 Se añadió cloro-t-butildimetilsilano (1,93 g, 12,8 mmol) en una porción a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 1 (3,50 g, 11,6 mmol) e imidazol (1,03 g, 15,1 mmol) en N,N -dimetilformamida (23 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 días y se añadió agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x200 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x50 ml) y salmuera (2x50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (4,82 g) en forma de un aceite incoloro.
- 15

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,09 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 2,01 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 4,02 (q, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,88 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 415.

20 PREPARACIÓN 28

5-(Bromometil)-1-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol



- 25 Se añadió N -bromosuccinimida (640 mg, 3,60 mmol) a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 27 (1,00 g, 2,40 mmol) en tetracloruro de carbono (15 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, después a temperatura ambiente, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de

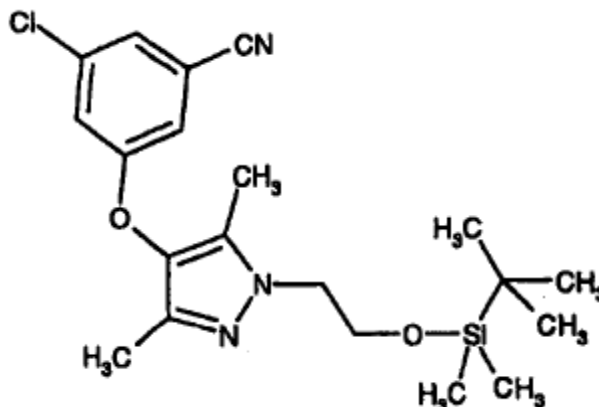
silíce, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (97:2,5:0,5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 0,04 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).

5 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 495.

PREPARACIÓN 29

3-[[1-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo



10 Se añadió cloro-t-butildimetilsilano (2,78 g, 18,5 mmol) en una porción a una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 114 (4,89 g, 16,8 mmol) e imidazol (1,48 g, 21,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 días y se añadió agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3x200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x50 ml) y salmuera (2x50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano para proporcionar el compuesto del título (5,60 g) en forma de un aceite amarillo.

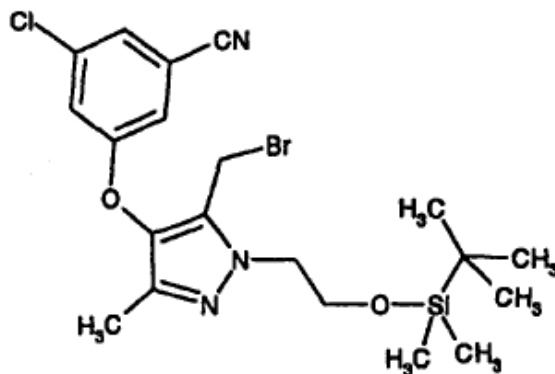
15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = -0,02 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,97 (q, 2H), 4,06 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 408.

Microanálisis: Encontrado: C, 58,95; H, 6,96; N, 10,22. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClSi}$ requiere C, 59,13; H, 6,95; N, 10,35%.

20 PREPARACIÓN 30

3-[[5-(Bromometil)-1-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo



25 Se añadió N-bromosuccinimida (2,44 g, 13,7 mmol) a una disolución agitada del pirazol de la Preparación 29 (5,56 g, 13,7 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con

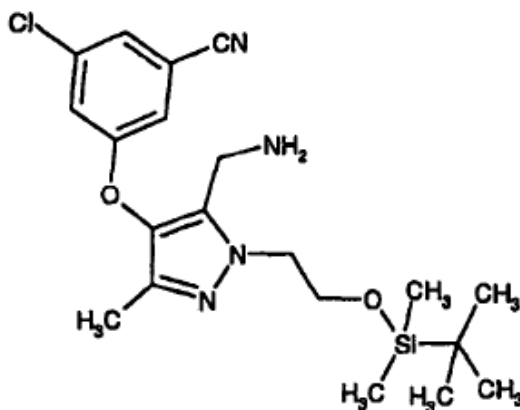
pentano.diclorometano (75:25, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (3,00 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = -0,02 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 3,97 (q, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,33 (s, 1H).

5 LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 486.

PREPARACIÓN 31

3-{[5-(Aminometil)-1-(2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi}-5-clorobenzonitrilo

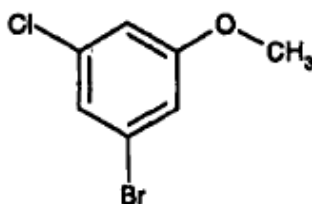


10 El bromuro de la Preparación 30 (1,58 g, 3,26 mmol) se añadió a una disolución saturada de amoníaco en isopropanol (50 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 6 horas y se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml). La disolución se lavó con disolución acuosa de carbonato sódico 1M (2x20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,00 g) en forma de un aceite amarillo.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = -0,23 (s, 6H), 0,62 (s, 9H), 1,22 (s, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,06 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 421.

PREPARACIÓN 32

1-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno



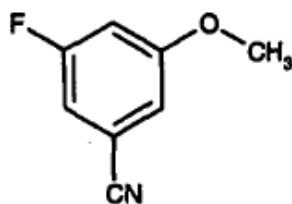
20 Se añadió gota a gota hidróxido sódico (2,20 ml de una disolución 4,5 M en metanol, 10,0 mmol) a una disolución agitada de 1-fluoro-3-cloro-5-bromobenceno (1,00 g, 4,77 mmol) en metanol (28 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 3 días y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (30 ml). La disolución resultante se lavó con agua (2x20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano para proporcionar el compuesto del título (302 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 3,77 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado: C, 37,94; H, 2,75. $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrClO}$ requiere C, 37,96; H, 2,73%.

PREPARACIÓN 33

30 3-Fluoro-5-metoxibenzonitrilo



5 Se añadió gota a gota metóxido sódico (1,50 ml de una disolución 4,5 M en metanol, 7,10 mmol) a una disolución agitada de 3,5-difluorobenzonitrilo (1,00 g, 7,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (36 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se diluyó con éter (40 ml), se lavó con agua (3x100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (418 mg) en forma de un aceite amarillo.

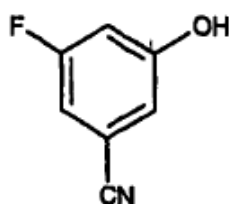
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 3,84 (s, 3H), 6,82 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H).

10 LRMS (termopulverización): m/z [MNH_4^+] 169.

Microanálisis: Encontrado: C, 63,46; H, 3,95; N, 9,14. $\text{C}_8\text{H}_6\text{NOF}$ requiere C, 63,58; H, 4,00; N, 9,27%.

PREPARACIÓN 34

3-Fluoro-5-hidroxibenzonitrilo



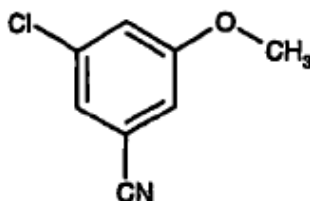
15 Se añadió gota a gota tricloruro de boro (1,65 ml de una disolución 1,0 M en diclorometano, 1,65 mmol) a una disolución agitada del nitrilo de la Preparación 33 (100 mg, 0,660 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (268 mg, 0,728 mmol) en diclorometano (3 ml) a -78°C. La reacción se dejó enfriar hasta 0°C, se agitó durante 2 horas y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C, se inactivó cuidadosamente con hielo y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter (40 ml) y la disolución resultante se lavó con agua (3x40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido blanco, m.p. 138-139°C.

20 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 5,81 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H),

25 Microanálisis: Encontrado: C, 60,99; H, 3,01; N, 10,16. $\text{C}_7\text{H}_4\text{NOF}$ requiere C, 61,32; H, 2,94; N, 10,22%.

PREPARACIÓN 35

3-Cloro-5-metoxibenzonitrilo



30 Se añadió paladio tetrakis(trifenilfosfina) (174 mg, 0,150 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 32 (500 mg, 2,26 mmol) y cianuro de zinc (146 mg, 1,24 mmol) en N,-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a 100°C durante 14 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida

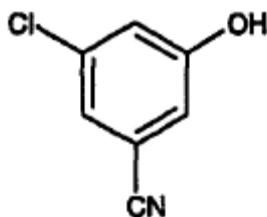
sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (380 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 3,82 (3H, s), 7,04 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado: C, 57,50; H, 3,63; N, 8,16. $\text{C}_8\text{H}_6\text{NOCl}$ requiere C, 57,33; H, 3,61; N, 8,36%.

5 PREPARACIÓN 36

3-Cloro-5-hidroxibenzonitrilo



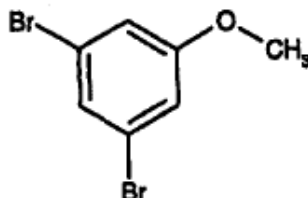
10 Se añadió gota a gota tricloruro de boro (26,0 ml de una disolución 1,0M en diclorometano, 26,0 mmol) a una disolución agitada del nitrilo de la Preparación 35 (1,80 g, 10,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamino (4,36 g, 11,0 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78°C . La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C , se inactivó cuidadosamente con hielo y se diluyó con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3x40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido blanco.

15 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, d_6DMSO): δ = 7,12 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado: C, 54,76; H, 2,81; N, 8,94. $\text{C}_7\text{H}_4\text{NOCl}$ requiere C, 54,75; H, 2,63; N, 9,12%.

PREPARACIÓN 37

1,3-Dibromo-5-metoxibenceno



20 Se añadió gota a gota metóxido sódico (8,80 ml de una disolución 4,5M en metanol, 41,0 mmol) a una disolución agitada de 3,5-dibromofluorobenceno (5,00 g, 19,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (95 ml) a 0°C en nitrógeno. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter y la disolución resultante se lavó con agua (3x300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,13 g) en forma de un sólido blanco.

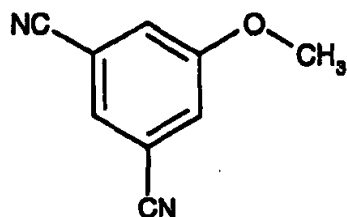
25 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 3,79 (s, 3H), 7,00 (s, 2H), 7,26 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 266.

Microanálisis: Encontrado: C, 31,56; H, 2,29. $\text{C}_7\text{H}_6\text{OBr}_2$ requiere C, 31,62; H, 2,27%.

30 PREPARACIÓN 38

3,5-Dicianometoxibenceno

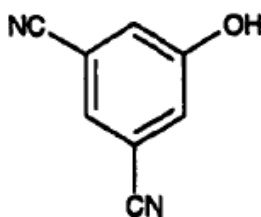


- 5 Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (6,53 g, 7,15 mmol) en una porción a una disolución agitada del bromuro de la Preparación 37 (38,0 g, 143 mmol) y cianuro de zinc (20,0 g, 172 mmol) en N,N-dimetilformamida (300 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se calentó a 100°C durante 14 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (1500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x500 ml). Los extractos orgánicos combinados se filtraron y el filtrado se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con tolueno (1000 ml) para proporcionar el compuesto del título (18,0 g) en forma de un sólido tostado.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 3,83 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,48 (1H, s).

10 PREPARACIÓN 39

3,5-Dicianohidroxibenceno

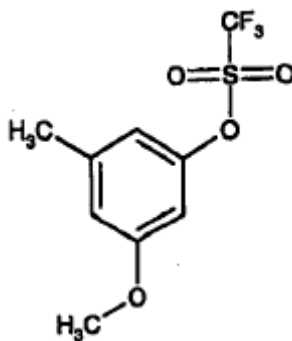


- 15 El nitrilo de la Preparación 38 (9,60 g, 60,7 mmol) se añadió en porciones a una suspensión agitada de tricloruro de aluminio (32,4 g, 243 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0°C bajo nitrógeno. La suspensión se calentó a 45°C y se agitó durante 6 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en hielo (450 ml). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (450 ml), y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo para proporcionar el compuesto del título (7,83 g) en forma de un sólido tostado que contenía aproximadamente 11% de material de partida según $^1\text{H-NMR}$ y microanálisis.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7,36 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

PREPARACIÓN 40

Trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-5-metilfenilo



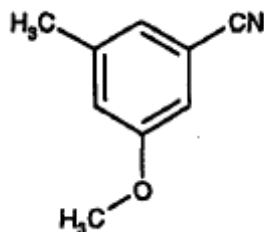
- 25 Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2,02 ml, 12,0 mmol) a una disolución agitada de 3-metoxi-5-metilfenol (1,50 g, 10,9 mmol) en piridina (20 ml) a -20°C en nitrógeno. La reacción se calentó a 0°C, se agitó durante 90 minutos y se volvió a enfriar hasta -20°C. Se añadió más anhídrido trifluorometanosulfónico gota a gota (1,01 ml, 6,00 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, se agitó durante 14 horas y se vertió cuidadosamente en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (150 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (3x75 ml), ácido clorhídrico 0,2M (3x75 ml), disolución acuosa de carbonato de sodio 1,0M (2x75 ml), agua (75

ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,86 g) en forma de un aceite pardo pálido.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,35 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,73 (s, 1H).

PREPARACIÓN 41

5 3-Metoxi-5-metilbenzonitrilo

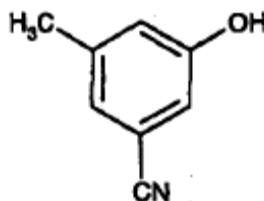


El triflato de la Preparación 40 (1,94 g, 7,10 mmol), dibromobis(trifenilfosfina)níquel (369 mg, 0,490 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (331 mg, 0,590 mmol) y cianuro de potasio (1,38 g, 21,3 mmol) se añadieron consecutivamente a una suspensión agitada de zinc Rieke® (provisto por Aldrich Chemical Company como una suspensión; 5 g de Zinc en 100 ml de tetrahidrofurano) (74 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 75°C durante 8 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre éter (200 ml) y agua (150 ml), y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x100 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un aceite pardo pálido. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (85:15, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (815 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,34 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,04 (s, 1H).

PREPARACIÓN 42

20 3-Hidroxi-5-metilbenzonitrilo

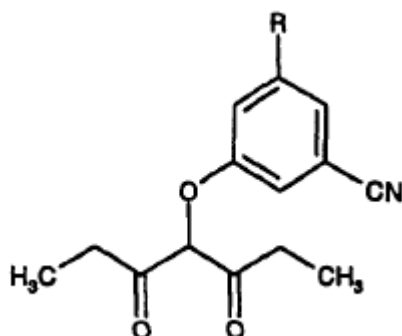


Se añadió gota a gota tricloruro de boro (17,6 ml de una disolución 1,0M en diclorometano, 17,6 mmol) a una disolución agitada del nitrilo de la Preparación 41 (866 mg, 5,88 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (2,61 g, 7,05 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78°C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La reacción se enfrió hasta 0°C, se inactivó cuidadosamente con hielo y se diluyó con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (677 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,32 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,04 (s, 1H).

PREPARACIONES 43 A 46

30 Los compuestos de las siguientes Preparaciones tabuladas de la fórmula general:

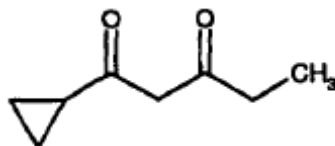


se prepararon por un método similar a aquel de la Preparación 9, usando el material de partida de fenol apropiado y el cloruro de la Preparación 2.

Preparación núm. (Fenol núm.)	R	LRMS	Datos analíticos
43 (Fenol Preparación 34)	F	m/z $[MNH_4^+]$ 281. (termopulverización)	1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1,05 (t, 6H), 2,27 (q, 4H), 6,89 (m, 1H), 7,03 (s, tH), 7,04 (m, 1H).
44 (Fenol Preparación 42)	Me	m/z $[M-H^+]$ 258. (electropulverización)	1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1,09 (t, 6H), 2,32 (q, 4H), 2,37 (s, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 14,50 (s, 1H).
45 (Fenol Preparación 39)	CN	m/z $[M-H^+]$ 269. (electropulverización)	1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1,09 (m, 6H), 2,30 (m, 4H), 7,42 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 14,56 (s, 1H).
46 (Fenol Preparación 36)	Cl	m/z $[MH^+]$ 280. (termopulverización)	1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1,08 (m, 6H), 2,31 (q, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

5

PREPARACIÓN 47

1-Ciclopropil-1,3-pentanodiona

10 Una suspensión agitada de virutas de magnesio (1,83 g, 75,0 mmol) en metanol (85 ml) se calentó a reflujo durante 90 minutos. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una disolución de ácido 3-cetopentanoico (17,4 g, 150,0 mmol) en metanol (15 ml). La suspensión blanca se disolvió para dar una disolución amarilla pálida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo pálido que se disolvió en N,N-dimetilformamida (50 ml). En un matraz separado,

15 se añadió en porciones carbonildiimidazol (13,4 g, 83,0 mmol) a una disolución agitada de ácido ciclopropanocarboxílico (6,46 g, 75,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 90 minutos y luego se añadió gota a gota la sal de magnesio previamente preparada. La reacción se agitó durante 3 días y después se vertió en ácido clorhídrico 1,0M (150 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3x200 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se

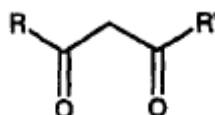
concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (9,33 g) en forma de un aceite amarillo.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): formas ceto y enol presentes con enol como componente mayor; señales de enol $\delta = 1,00$ (m, 7H), 1,60 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 15,62 (s, 1H); señales de ceto $\delta = 1,00$ (m, 7H), 2,01 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,68 (s, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 139.

Microanálisis: Encontrado: C, 68,35; H, 8,72. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ requiere C, 68,55; H, 8,63%. PREPARACIÓN 48

El compuesto de la siguiente Preparación tabulada de la fórmula general:

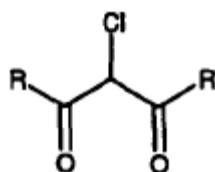


10 se preparó por un método similar a aquel de la Preparación 47, usando los materiales de partida cetoácido y ácido carboxílico apropiados.

Preparación núm.	R	R'	LRMS	Datos analíticos
48	iPr	Et	m/z $[\text{M-H}^+]$ 141. (electropulverización)	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): formas ceto y enol presentes con enol mayor $\delta = 1,12$ (m, 18H, ceto y enol), 2,32 (m, 4H, ceto y enol), 2,49 (m, 2H, ceto y enol), 3,61 (s, 2H, ceto), 5,49 (s, 1H, enol), 15,52 (s, 1H, enol). Microanálisis: Encontrado: C, 67,22; H, 9,95. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$ requiere C, 67,57; H, 9,92%.

PREPARACIONES 49 A 51

Los compuestos de las siguientes Preparaciones tabuladas de la fórmula general:



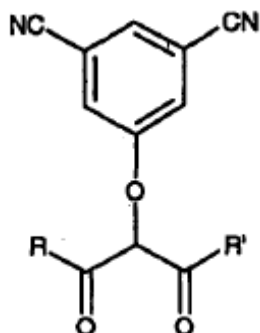
15 se prepararon por un método similar a aquel de la Preparación 2, usando el material de partida dicetona apropiado.

Preparación núm. (Dicetona núm.)	R	R'	LRMS	Datos analíticos
49 (Preparación 47)	cycloPr	Et	m/z $[\text{M-H}^+]$ 173. (electropulverización)	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 1,10 (m, 7H), 2,41 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 15,90 (s, 1H).
50 (Dicetona comercialmente disponible utilizada)	Me	Et	m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 166. (termopulverización)	$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 1,19 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,67 (q, 2H), 15,40 (s, 1H).

Preparación núm. (Dicetona núm.)	R	R'	LRMS	Datos analíticos
51 (Preparación 48)	iPr	Et	m/z [M-H ⁺] 175. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1,18 (m, 9H), 2,64 (q, 2H), 3,20 (m, 1H), 15,80 (s, 1H).

PREPARACIONES 52 A 54

Los compuestos de las siguientes Preparaciones tabuladas de la fórmula general:

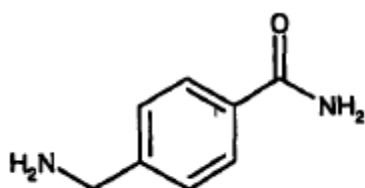


- 5 se prepararon por un método similar a aquel de la Preparación 9, usando el material de partida dicetona apropiado y el fenol de la Preparación 39.

Preparación núm. (Dicetona núm.)	R	R'	LRMS	Datos analíticos
52 (Preparación 49)	cycloPr	Et	m/z [M-H ⁺] 282. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 0,93 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 2,29 (q, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 14,87 (s, 1H).
53 (Preparación 19)	tBu	Me	m/z [MNH ₄ ⁺] 301. (termopulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1,08 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 15,42 (s, 1H).
54 (Preparación 51)	iPr	Et	m/z [M-H ⁺] 283. (electropulverización)	¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃): 1,03 (m, 9H), 2,23 (q, 2H), 2,58 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 14,63 (s, 1H).

PREPARACIÓN 55

- 10 4-(Aminometil)benzamida



Se añadió hidróxido de potasio en polvo (340 mg, 6 mmol) en una porción a una disolución agitada de 4-(aminometil)benzoniitrilo (200 mg, 1,5 mmol) en 2-metil-2-propanol (20 ml) a reflujo en nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:5:0,5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido blanco.

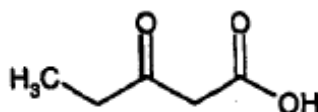
5

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD): δ = 3,85 (s, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 151.

PREPARACIÓN 56

10 Ácido 3-oxopentanoico



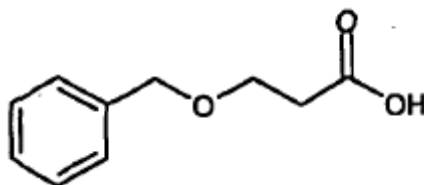
Se añadió en porciones hidróxido sódico (54 g, 1,35 mol) a una disolución de éster metílico de ácido 3-oxopentanoico (80 g, 0,62 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) y agua (300 ml) a 0°C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con dietiléter (500 ml) y la fase acuosa se acidificó hasta pH1 a 0°C con ácido clorhídrico concentrado (140 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x300 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (44 g) en forma de un sólido blanco.

15

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (t, 3H), 2,59 (q, 2H), 3,49 (s, 2H).

PREPARACIÓN 57

20 Ácido 3-(benciloxi)propanoico



Se añadió metal de sodio (249 mg, 10,8 mmol) a alcohol bencílico (30 g, 278 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno, y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió luego acrilato de metilo (25,9 ml, 259 mmol) gota a gota, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de inactivar con disolución saturada, acuosa de cloruro de amonio (200 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se disolvió en etanol (300 ml) y se añadió gota a gota una disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (300 ml). Después de 3 horas, el etanol se eliminó a presión reducida y el residuo acuoso se lavó con diclorometano (200 ml). La fase acuosa se acidificó luego con ácido clorhídrico acuoso 2N (150 ml), se extrajo con diclorometano (2x250 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se disolvió en disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (300 ml), se lavó con dietiléter (300 ml), y la fase acuosa se acidificó hasta pH1 usando ácido clorhídrico concentrado. La mezcla después se extrajo con diclorometano (2x300 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (44,4 g) en forma de un aceite incoloro.

25

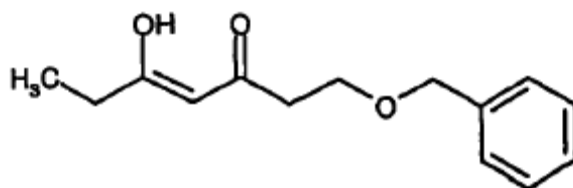
30

35

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ = 2,67 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,18 (m, 5H).

PREPARACIÓN 58

(4Z)-1-(Benciloxi)-5-hidroxi-4-hepten-3-ona



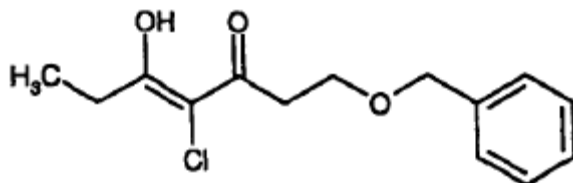
5 Se calentó una suspensión de virutas de magnesio (1,74 g, 71,6 mmol) en metanol (85 ml) hasta reflujo en nitrógeno durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió el ácido p-ceto de la Preparación 56 (16,6 g, 143 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar la sal de magnesio del ácido en forma de un sólido blanco. Mientras tanto, el ácido de la Preparación 57 (12,9 g, 71,6 mmol) se disolvió en dimetilformamida (150 ml) y se añadió en porciones carbonildiimidazol (12,8 g, 78,8 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Esto se agitó durante 1 hora y se añadió la sal de magnesio anteriormente mencionada como una disolución en dimetilformamida (50 ml). Se observó desprendimiento de gas, y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite anaranjado residual se disolvió en diclorometano (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5M (250 ml) que contenía metanol (10 ml), y la fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2x300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (300 ml) que contenía metanol (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite anaranjado residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (12,0 g) en forma de un aceite anaranjado.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (t, 3H), 2,33 (q, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 7,13 (m, 5H).

LRMS (electropulverización): m/z [MNa^+] 257.

Microanálisis: Encontrado C, 71,77; H, 7,74. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requiere C, 71,76; H, 7,69%. PREPARACIÓN 59

20 (4E)-1-(Benciloxi)-4-cloro-5-hidroxi-4-hepten-3-ona



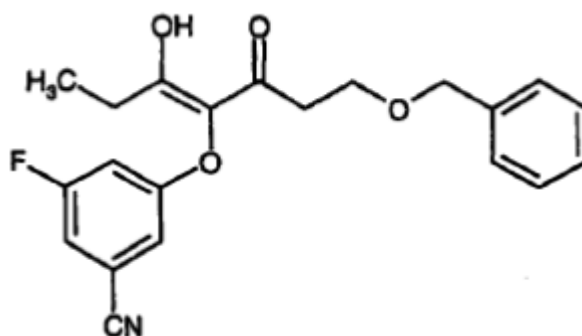
25 Se añadió cloruro de trimetilsililo (10 ml, 51,3 mmol) a una disolución del enol de la Preparación 58 (4,0 g, 17,1 mmol) en acetonitrilo (25 ml) bajo nitrógeno a 0°C. Se añadió luego dimetilsulfóxido (3,6 ml, 51,3 mmol) seguido de bromuro de terc-butilamonio (275 mg, 0,85 mmol), y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con dietiléter (100 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite rosado residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (3,76 g) en forma de un aceite rosado.

30 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,12 (m, 5H), 15,49 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MNa^+] 291.

PREPARACIÓN 60

3-(((1E)-1-[3-(benciloxi)propanoil]-2-hidroxi-1-butenil)oxi)-5-fluorobenzonitrilo

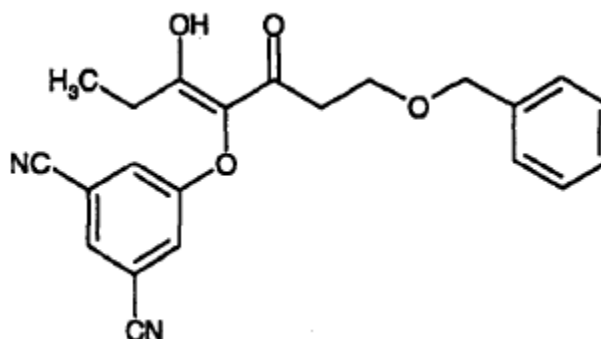


- 5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, (1,92 g, 48,0 mmol) a una disolución agitada del fenol de la Preparación 34 (8,80 g, 48,0 mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se añadió el enol de la Preparación 59 (12,9 g, 48,0 mmol) y la reacción se agitó durante 64 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2N (40 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite anaranjado residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con ciclohexano:pentano (10:90, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (5,80 g) en forma de un aceite anaranjado.
- 10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (t, 3H), 2,31 (q, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,29 (m, 5H), 14,50 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MNa^+] 392.

PREPARACIÓN 61

5-((1E)-1-[3-(Benciloxi)propanoil]-2-hidroxi-1-butenil)oxi)isofaltonitrilo

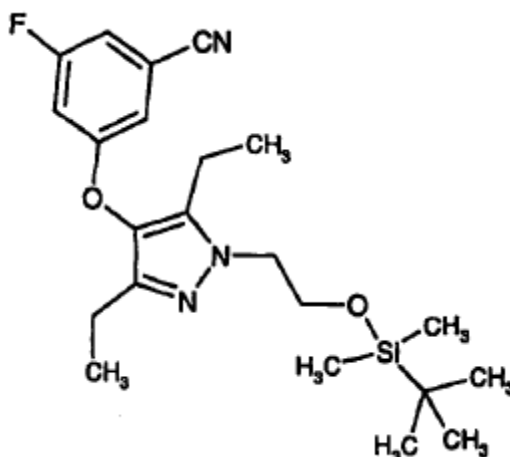


- 15 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 412 mg, 12,3 mmol) a una disolución agitada del fenol de la Preparación 39 (1,48 g, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió el enol de la Preparación 59 (2,76 g, 10,3 mmol), y la reacción se agitó durante 18 horas. Se añadieron cuidadosamente agua (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2N (10 ml), y la mezcla se extrajo acetato de etilo (2x150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con (pentano:acetato de etilo 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,00 g) en forma de un aceite amarillo.
- 20

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 375.

- 25 PREPARACIÓN 62

3-[[1-(2-[[terc-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-fluorobenzonitrilo



Se añadieron secuencialmente imidazol (477 mg, 7,02 mmol) y cloruro de terc-butil-dimetil-sililo (977 mg, 6,48 mmol) a una disolución del alcohol del Ejemplo 117 (1,65 g, 5,40 mmol) en dimetilformamida (11 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 18 horas y la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con dietiléter (4x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (2,12 g) en forma de un aceite incoloro.

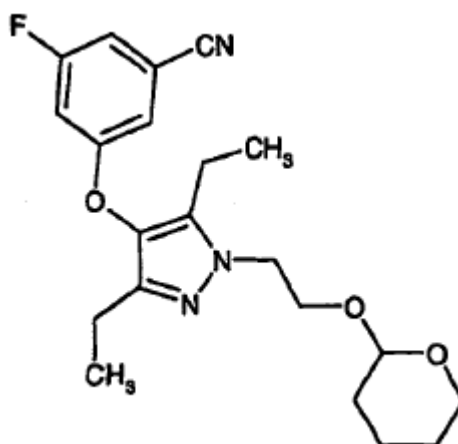
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,03 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,10 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,56 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,99 (m, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 419.

Microanálisis: Encontrado C, 62,73; H, 7,83; N, 9,75. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_2\text{Si} \cdot 0,06\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 62,68; H, 7,66; N, 9,94%.

PREPARACIÓN 63

3-((3,5-Dietil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo



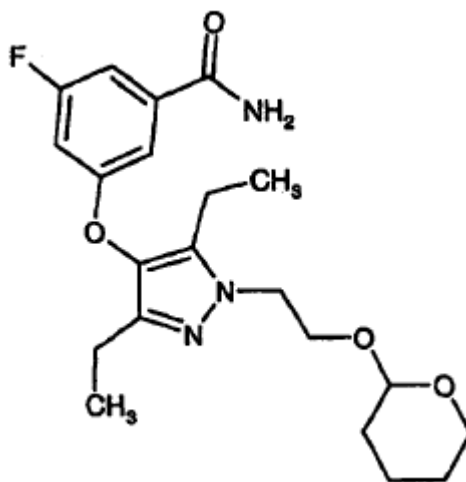
Se añadió ácido p-tolueno-sulfónico (32 mg, 0,17 mmol) a una disolución del alcohol del Ejemplo 117 (5,04 g, 16,6 mmol) y dihidropirán (7,57 ml, 83 mmol) en diclorometano (65 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas, pero el material de partida permanecía, de modo que se añadió otra alícuota de ácido p-tolueno-sulfónico (284 mg, 1,49 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con dietiléter (90 ml) y se lavó con una disolución acuosa mixta (agua (50 ml), salmuera (25 ml) y una disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (25 ml)). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (2x60 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (6,31 g) en forma de un aceite.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,51 (s, 1H), 6,82 (d,1H), 7,22 (m, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 388.

PREPARACIÓN 64

5 3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzamida



10 Se añadió carbonato de cesio (269 mg, 0,82 mmol) a una disolución de 3-metil-3-pirazolin-5-ona (74 mg, 0,75 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió luego el fluoruro de arilo de la Preparación 63 (291 mg, 0,75 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido, (1 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (7 ml) y se extrajo con dietiléter (12 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3,5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 95:5, en volumen) para proveer el compuesto del título inesperado (108 mg) en forma de un aceite.

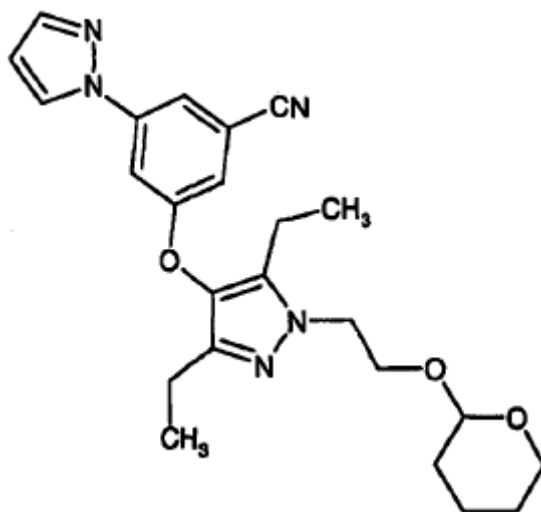
15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (m, 6H), 1,56 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,59 (q, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,72 (d,1H), 7,15 (m, 2H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 406.

Microanálisis: Encontrado C, 60,57; H, 6,97; N, 9,97. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 0,08\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,32\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 60,57; H, 6,94; N, 10,05%.

20 PREPARACIÓN 65

3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo



- 5 Se añadió carbonato de cesio (269 mg, 0,82 mmol) a una disolución del pirazol (51 mg, 0,75 mmol) en dimetilsulfóxido seco (1 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió luego el fluoruro de arilo de la Preparación 63 (291 mg, 0,75 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido seco (1 ml), y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (7 ml) y se extrajo con dietiléter (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (55 mg).
- 10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (m, 6H), 1,58 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

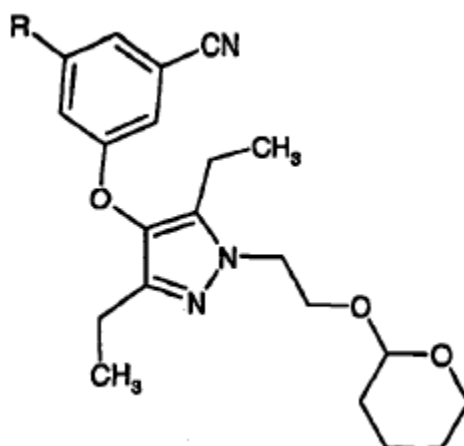
LRMS (termpulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 436, $[\text{MNa}^+]$ 458.

HRMS: $[\text{MH}^+]$ Encontrado 436,2352. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3$ requiere 436,2343

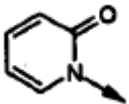
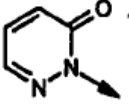
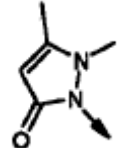
- 15 $[\text{MNa}^+]$ Encontrado 458,2168. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{Na}$ requiere 458,2162.

PREPARACIONES 66-68

La preparación de las siguientes Preparaciones tabuladas de la fórmula general



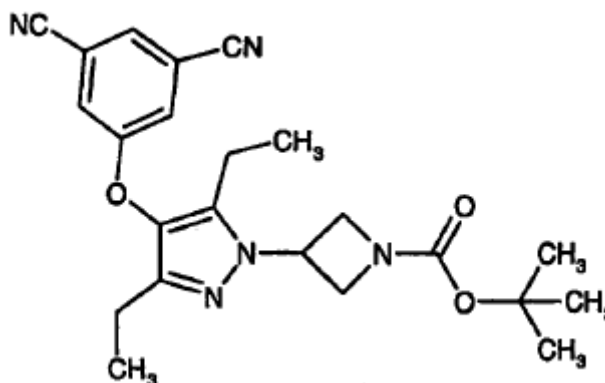
- 20 se llevó a cabo por un método similar a aquel de la Preparación 65, usando el heterociclo apropiado como material de partida.

Preparación núm. (Material de partida preparación núm.)	R	Datos analíticos
66 (63)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,13$ (m, 6H), 1,63 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,53 (s, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (t, 1H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 463, $[\text{MNa}^+]$ 485. HRMS: $[\text{MH}^+]$ Encontrado 463,2353. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ requiere 463,2340 $[\text{MNa}^+]$ Encontrado 485,2166. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{Na}$ requiere 485,2159.
67 (63)		$^1\text{H NMR}$ (400, CDCl_3): $\delta = 1,10$ (m,6H), 1,56 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,56 (q, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,50 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,86 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 464, $[\text{MNa}^+]$ 486. HRMS: $[\text{MH}^+]$ Encontrado 464,2297. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4$ requiere 464,2293 $[\text{MNa}^+]$ Encontrado 486,2113. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{Na}$ requiere 486,2112.
68 ¹ (63)		$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,08$ (m, 6H), 1,48 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,38 (q,2H), 2,53 (q, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,50 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,95 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 480, $[\text{MNa}^+]$ 502.

¹ El eluyente utilizado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 95:5, en volumen).

PREPARACIÓN 69

5 3-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-1-azetidinacarboxilato de terc-butilo



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 33 mg, 0,82 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 122 (200 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C bajo nitrógeno, y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió éster terc-butílico de ácido 3-yodo-azetidina-1-carboxílico (234 mg, 0,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (0,2 ml) y se concentró a presión

reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se aisló usando un cartucho con frita de PTFE de 5 μ M Whatman, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:pentano (20:80, luego 25:75, luego 34:66, luego 50:50, luego 75:25, luego 100:0, en volumen) cambiando a acetato de etilo:metanol (10:1, en volumen) luego diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (90:10:1 luego 80:20:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (189 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

5

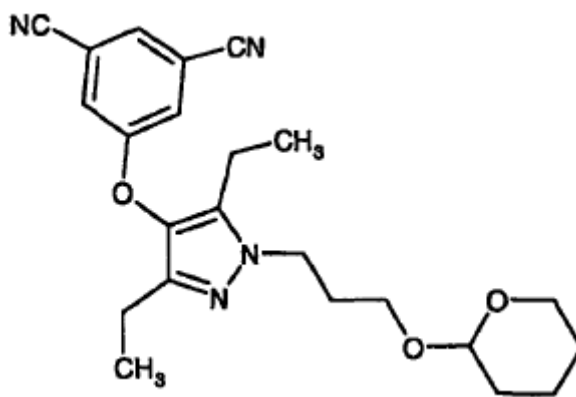
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,03-1,17 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,39-2,52 (m, 4H), 4,32 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 422, [MNa^+] 444.

10 Microanálisis: Encontrado C, 65,08; H, 6,49; N, 16,48. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,18\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 65,04; H, 6,49; N, 16,49%.

PREPARACIÓN 70

5-((3,5-Dietil-1-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)propil]-1H-pirazol-4-il)oxi)isofaltonitrilo



15

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 33 mg, 0,82 mmol) a una disolución del pirazol del Ejemplo 122 (200 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C bajo nitrógeno, y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2-(3-bromo-propoxi)-tetrahidro-piran (184 mg, 0,82 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (0,2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), y la fase orgánica se aisló usando un cartucho de PTFE con frita de 5 μ M Whatman, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:pentano (20:80, luego 25:75, luego 34:66, luego 50:50, luego 75:25, luego 100:0, en volumen) cambiando a acetato de etilo:metanol (10:1, en volumen) luego diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (90:10:1, luego 80:20:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (238 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

20

15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (m, 6H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,66-1,88 (m, 2H), 2,15 (dd, 2H), 2,38 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,37-3,55 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,55 (s, 1H).

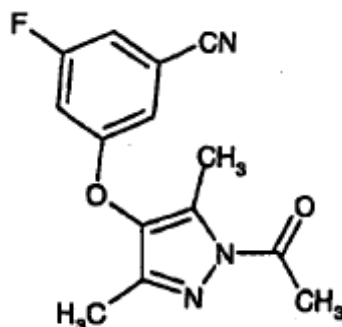
25

LRMS (electro): m/z [MH^+] 409, [MNa^+] 421.

Microanálisis: Encontrado C, 66,59; H, 6,91; N, 13,40. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,36\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 66,57; H, 6,98; N, 13,50%.

PREPARACIÓN 71

3-[(1-Acetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo



30

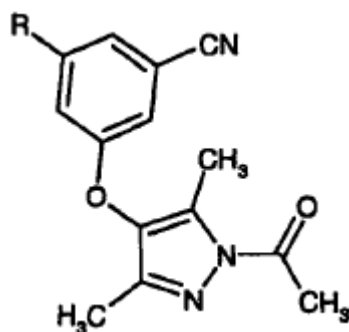
- El fenol de la Preparación 34 (10,0 g, 72,7 mmol), 3-cloro-2,4-pentanodiona (7,10 g, 72,7 mmol) y carbonato de cesio (23,6 g, 72,9 mmol) se calentaron a reflujo en acetona (100 ml) bajo nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso 1N (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo residual se disolvió en metanol (100 ml), se añadió hidrazina (5,3 ml, 109 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en dimetilformamida (50 ml) a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (5,1 ml, 72,0 mmol) seguido de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 2,8 g, 72,0 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 15 minutos, se añadió disolución sat. de cloruro de amonio (50 ml), y la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar un aceite. Después de reposar durante 18 horas, se había formado un sólido dentro del aceite, que se aisló por filtración, lavando con dietiléter (50 ml) para proporcionar el compuesto del título (3,50 g) en forma de un sólido blanco, m.p. 109-111°C.
- ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 2,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,04 (d, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 273.

Microanálisis: Encontrado C, 61,62; H, 4,44; N, 15,09. C₁₄H₁₂N₃O₂F requiere C, 61,53; H, 4,43; N, 15,38%.

PREPARACIONES 72-74

Los compuestos tabulados de la fórmula general



- se prepararon por un método similar a aquel de la Preparación 71, usando el fenol apropiado como material de partida.

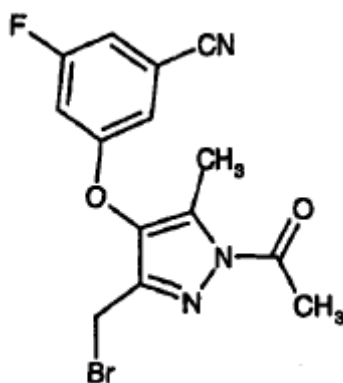
Preparación núm. (Material de partida preparación núm.)	R'	Datos analíticos
72 (39)	CN	m.p. 204-206°C ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,06 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,58 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 281. Microanálisis: Encontrado C, 63,30; H, 4,25; N, 19,59. C ₁₅ H ₁₂ N ₄ O ₂ ·0,30H ₂ O requiere C, 63,06; H, 4,45; N, 19,61%.
73 ¹ (42)	Me	m.p. 152-154°C ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,12 (s, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 270. Microanálisis: Encontrado C, 66,67; H, 5,71; N, 15,25. C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ requiere C, 66,9; H, 5,61; N, 15,60%.
74 ² (Commercial)	H	m.p. 131-133°C ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 2,13 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,40 (m, 1H). LRMS (termopulverización): m/z [MH ⁺] 278. Microanálisis: Encontrado C, 65,87; H, 5,11; N, 16,33. C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂ requiere C, 65,87; H, 5,13; N, 14,46%.

¹ El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90, en volumen).

5 ² El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90 cambiando a 20:80, en volumen).

PREPARACIÓN 75

3-((1-Acetil-3-(bromometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxi)-5-fluorobenzonitrilo



10 El pirazol de la Preparación 71 (1,00 g, 3,66 mmol) se disolvió en tetracloruro de carbono (20 ml) y la disolución se desgasó burbujeando nitrógeno durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió N-bromosuccinimida (973

mg, 5,49 mmol) seguida de 2,2'-azobisisobutironitrilo (30 mg) y la reacción se calentó hasta 95°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,30 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

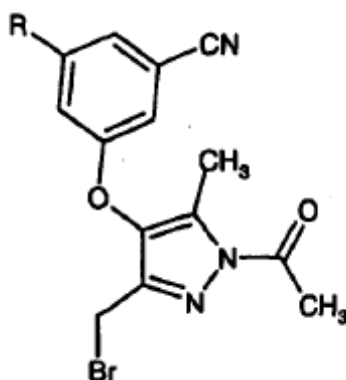
5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,08 (d, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{M}-\text{BrH}^+]$ 272.

Microanálisis: Encontrado C, 45,08; H, 3,14; N, 11,44. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{F}\cdot 1,05\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 45,31; H, 3,56; N, 11,32%.

PREPARACIONES 76-78

10 La preparación de las siguientes Preparaciones tabuladas de la fórmula general



se llevó a cabo por un método similar a aquel de la Preparación 75, usando el pirazol apropiado como material de partida.

Preparación núm. (Material de partida preparación núm.)	R	Datos analíticos
76 (72)	CN	m.p. 132-134 °C $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,06 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,63 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado C, 47,65; H, 3,03; N, 14,79. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2\cdot 0,93\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 47,92; H, 3,45; N, 14,90%.
77 ^{1,2} (73)	Me	m.p. 107-109°C $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,18 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado C, 50,34; H, 3,89; N, 11,58. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\cdot 0,40\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 50,69; H, 4,20; N, 11,82%.
78 ^{1,3} (74)	H	m.p. 120-124°C $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (m, 1H). Microanálisis: Encontrado C, 49,01; H, 3,47; N, 12,14. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2\cdot 0,50\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 49,00; H, 3,82; N, 12,24%.

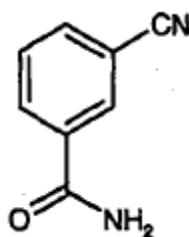
¹Se añadió otra alícuota de 2,2'-azobisisobutironitrilo (30 mg) a esta reacción, manteniendo a reflujo durante otras 2 horas.

5 ²El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de acetato de etilo:pentano (0:100, luego 2:98, luego 5:95, luego 10:90, luego 15:85, luego 30:70, en volumen).

³ El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90 cambiando a 20:80, en volumen).

PREPARACIÓN 79

3-Cianobenzamida

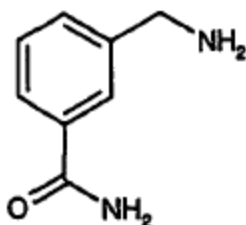


10 Se añadió lentamente disolución de amoníaco 0,88 (30 ml) a una disolución de cloruro de 3-cianobenzoílo (10 g, 60,3 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C en nitrógeno, y la reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (50 ml), después dietiléter (50 ml), se azeotropó con tolueno y se secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (9 g) en forma de un sólido blanco.

15 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 7,62 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,18 (s, 1H).

PREPARACIÓN 80

3-(Aminometil)benzamida

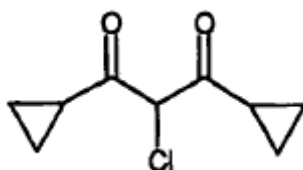


20 El nitrilo de la Preparación 79 (6,4 g, 43,8 mmol) se suspendió en ácido acético (60 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (100 mg). La reacción se presurizó hasta 60 psi a temperatura ambiente con hidrógeno y se agitó durante 18 horas. Permaneció el material de partida, entonces se añadió otra alícuota de paladio al 10% sobre carbono (500 mg) y se repitió el procedimiento. La mezcla de reacción se filtró a través de arbolcel, lavando con ácido acético, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se azeotropó y purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoníaco (100:0:0 cambiando a 90:10:1 luego 85:15:1,5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (5,3 g) en forma de un aceite incoloro.

25 ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 3,83 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,81 (s, 1H).

PREPARACIÓN 81

2-Cloro-1,3-diciclopropil-1,3-propanodiona



30 Se añadió cloruro de trimetilsililo (16,6 ml, 130 mmol) a una disolución de bromuro de terc-butilamonio (0,70 g, 2,17 mmol) en acetonitrilo (50 ml) bajo nitrógeno a 0°C. Se añadió luego 1,3-diciclopropil-propano-1,3-diona (ref:

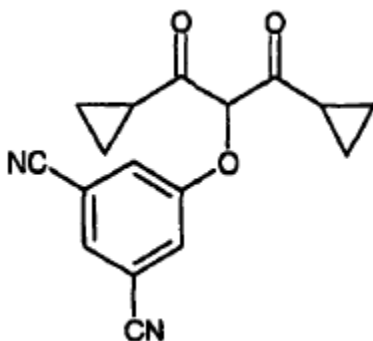
- 5 W098155438) (6,62 g, 43,5 mmol) en acetonitrilo (15 ml) seguida de dimetilsulfóxido (9,25 ml, 130 mmol) gota a gota, y la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con dietiléter (3x35 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:dietiléter (95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (3,76 g) en forma de un aceite que fue una mezcla 80:20 de las formas enol:ceto.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (m, 4H), 1,17 (m, 4H), 2,24 (m, 0,2H), 2,39 (m, 0,8H), 5,05 (s, 0,2H), 16,34 (s, 0,8H).

Microanálisis: Encontrado C, 57,59; H, 5,89. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2 \cdot 0,02\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 57,92; H, 5,94.

10 PREPARACIÓN 82

5-[2-Ciclopropil-1-(ciclopropilcarbonil)-2-oxoetoxil]isofalónitrilo



- 15 Se añadió carbonato de cesio (1,97 g, 6,06 mmol) a una disolución agitada del fenol de la Preparación 39 (0,865 g, 6,00 mmol) en acetona (24 ml) bajo nitrógeno a reflujo. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió la dicetona de la Preparación 81 (1,12 g, 6,00 mmol) en acetona (6 ml) y la reacción se agitó durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y la acetona se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se extrajo con diclorometano (50 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de pentano:acetato de etilo (95:5 cambiando a 90:10, luego 80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido blanco, que existió como el tautómero de enol, m.p. 135-137°C.

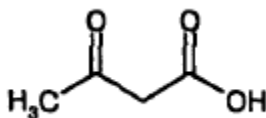
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,93 (m, 4H), 1,19 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 15,25 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M}-\text{H}^+]$ 293.

Microanálisis: Encontrado C, 69,18; H, 4,82; N, 9,35. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ requiere C, 69,38; H, 4,79; N, 9,52%.

25 PREPARACIÓN 83

Ácido 3-oxobutanoico

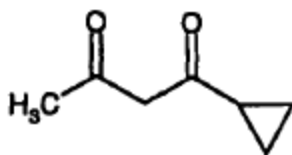


- 30 Se disolvió hidróxido sodico (37,9 g, 0,947 mol) en agua (770 ml) y se añadió a una disolución de éster metílico de ácido 3-oxo-butanoico (100 g, 0,861 mol) a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se agitó durante 18 horas, se inactivó con sulfato de amonio (700 g) y se acidificó lentamente con una disolución de ácido clorhídrico concentrado (21,5 ml) en agua (250 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se extrajo con dietiléter (6x200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (58,2 g) en forma de un aceite amarillo pálido que fue una mezcla de tautómeros ceto:enol.

- 35 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 2,00 (s, 3H-enol), 2,30 (s, 3H-ceto), 3,51 (s, 2H-ceto), 5,02 (s, 1H-enol).

PREPARACIÓN 84

1-Ciclopropil-1,3-butanodiona



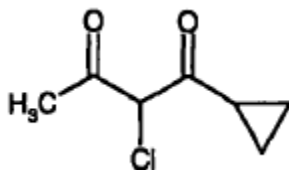
5 Se calentaron virutas de magnesio (3,04 g, 125 mmol) suspendidas en metanol (145 ml) hasta reflujo en nitrógeno durante 1 hora, se enfriaron a temperatura ambiente y se añadió gota a gota el ácido 6-ceto de la Preparación 83 (25,5 g, 250 mmol) disuelto en metanol (25 ml) con enfriamiento con hielo. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar la sal de magnesio del ácido. Mientras tanto, se disolvió ácido ciclopropano-carboxílico (9,91 ml, 125 mmol) en dimetilformamida (200 ml) y se añadió carbonildiimidazol (22,4 g, 138 mmol) en porciones bajo nitrógeno a 0°C. Esto se agitó durante 1,5 hora y la sal de magnesio anteriormente mencionada se añadió como una disolución en dimetilformamida (100 ml) a 0°C. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 92 horas y la mezcla se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 M (85 ml), luego se diluyó con agua (170 ml). La mezcla se extrajo con dietiléter (6x200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3x200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite anaranjado residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:dietiléter (100:0 cambiando a 90:10, luego 80:20, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (7,39 g) en forma de un aceite amarillo.

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,83-0,95 (m, 2H), 1,06-1,10 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 1H), 2,00 (s, 3H).

LRMS (electropulverización): m/z [MNa⁺] 149.

PREPARACIÓN 85

2-Cloro-1-ciclopropil-1,3-butanodiona



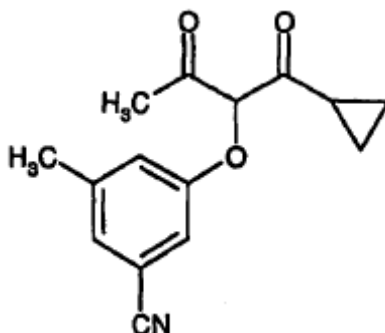
20 Se añadió cloruro de trimetilsililo (18,9 ml, 174 mmol) a una disolución de bromuro de terc-butilamonio (932 mg, 2,89 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió después la dicetona de la Preparación 84 (7,3 g, 57,9 mmol) en acetonitrilo (36 ml) seguida de la adición gota a gota de dimetilsulfóxido seco (12,3 ml, 174 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas y la mezcla se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con dietiléter (2x200 ml y 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:dietiléter (100:0 cambiando a 95:5, luego 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (5,76 g) en forma de un aceite incoloro.

25 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 0,99-1,08 (m, 2H), 1,15-1,20 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,38-2,46 (m, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [M-H⁺] 159.

30 PREPARACIÓN 86

3-[1-(Ciclopropilcarbonil)-2-oxopropoxi]-5-metilbenzonitrilo



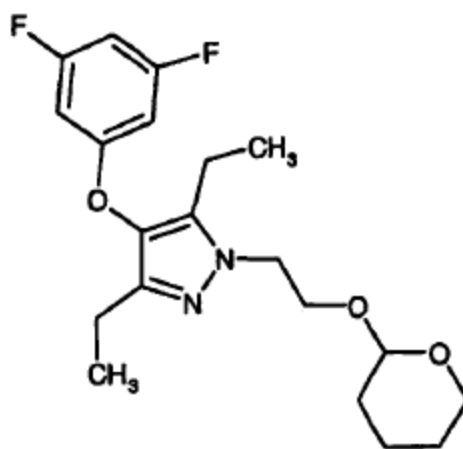
- 5 Carbonato de cesio (2,45 g, 8,30 mmol) y el fenol de la Preparación 42 (1 g, 7,50 mmol) se añadieron a una disolución agitada de la dicetona de la Preparación 85 (1,3 g, 8,30 mmol) en acetona (44 ml) bajo nitrógeno a 60°C, y la reacción se agitó durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se inactivó con agua y la acetona se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (85:15, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido rojo pálido.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 0,85 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,99 (m, 2H), 7,10 (s, 1H).

- 10 LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 256.

PREPARACIÓN 87

4-(3,5-Difluorofenoxi)-3,5-dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol



- 15 Se añadió ácido p-tolueno-sulfónico (360 mg, 1,89 mmol) a una disolución del alcohol del Ejemplo 38 (5,6 g, 18,9 mmol) y dihidropiran (8,62 ml, 94,5 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con dietiléter (100 ml) y se lavó con una disolución acuosa mixta (agua (60 ml), salmuera (30 ml) y disolución saturada, acuosa de bicarbonato sódico (30 ml)). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (2x60 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (6,31 g) en forma de un aceite.
- 20

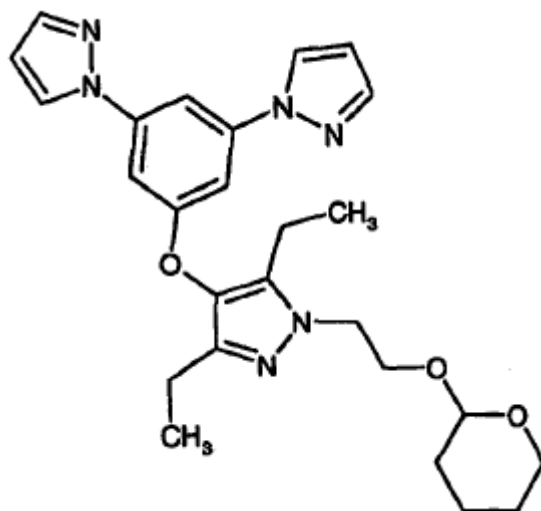
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (m, 6H), 1,57 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,50 (s, 1H), 6,39 (m, 3H).

LRMS (termopulverización): m/z $[\text{MH}^+]$ 381.

- 25 Microanálisis: Encontrado C, 62,16; H, 6,92; N, 7,16. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,09\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 62,18; H, 6,80; N, 7,22%.

PREPARACIÓN 88

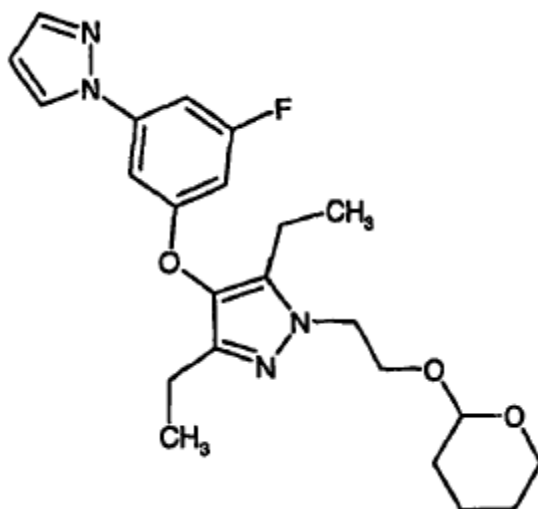
4-[3,5-Di(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-3,5-dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol



y

PREPARACIÓN 89

3,5-Dietil-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol



5

Se añadió carbonato de cesio (538 mg, 1,65 mmol) a una disolución de pirazol (102 mg, 1,50 mmol) en dimetilsulfóxido seco (2 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió luego el difluoruro de arilo de la Preparación 87 (570 mg, 1,50 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido seco (2 ml), y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con dietiléter (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Permaneció parte del material de partida, de modo que se añadieron el residuo disuelto en dimetilsulfóxido (12 ml), pirazol (510 mg, 7,50 mmol) seguido por carbonato de cesio (2,5 g, 7,66 mmol), y la reacción se calentó hasta 100°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (6 ml), se extrajo con dietiléter (20 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 96:4, en volumen). Esto proporcionó dos fracciones, la primera de las cuales fue un producto individual (el menos polar) y la otra una mezcla de dos productos. La segunda fracción se re-purificó eluyendo con diclorometano:acetonitrilo (93:7 cambiando a 90:10, en volumen) para dar el producto más polar.

20

El producto menos polar - Preparación 88 (254ma)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,50 (s, 1H), 6,42 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,67 (s, 3H), 7,90 (s, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH⁺] 477, [MNa⁺] 499.

HRMS: [MH⁺] Encontrado 477.2612. C₂₆H₃₃N₆O₃ requiere 477,2609.

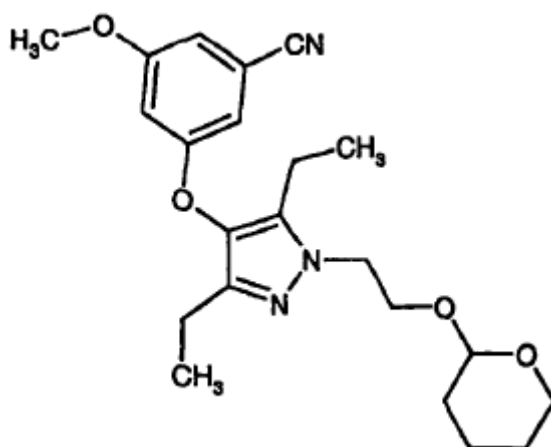
El producto más polar - Preparación 89 (37,7ma)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 1,46 (m, 6H), 2,43 (q, 2H), 2,57 (q, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,51 (s, 1H), 6,42 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 429.

PREPARACIÓN 90

3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-metoxibenzonitrilo



10 Se añadió gota a gota metóxido de sodio (25% p/v en metanol, 230 µl, 1,00 mmol) a una disolución del fluoruro de arilo de la Preparación 63 (387 mg, 1,00 mmol) y en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó durante 5 horas, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con dietiléter (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (400 mg) en forma de un aceite.

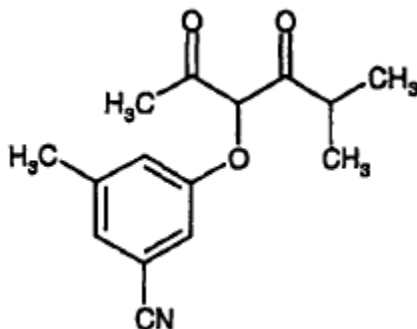
15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,09 (m, 6H), 1,49 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (m + s, 4H), 4,07 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH⁺] 400.

Microanálisis: Encontrado C, 65,59; H, 7,32; N, 10,42. C₂₂H₂₉N₃O₄·0,04CH₂Cl₂ requiere C, 65,71; H, 7,28; N, 10,43%.

20 PREPARACIÓN 91

3-(1-Acetil-3-metil-2-oxobutoxi)-5-metilbenzonitrilo



25 Carbonato de cesio (1,50 g, 4,61 mmol) y el fenol de la Preparación 42 (609 mg, 4,61 mmol) se añadieron a una disolución agitada de la dicetona de la Preparación 23 (750 mg, 4,61 mmol) en acetona (23 ml) bajo nitrógeno a 50°C, y la reacción se agitó durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se inactivó con agua (10 ml) y la acetona se eliminó a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4x25 ml) y los extractos orgánicos

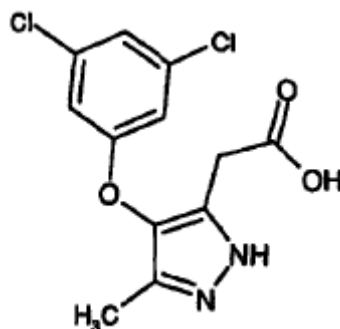
combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (544 mg).

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,19 (s, 1H).

5 LRMS (termopulverización): m/z [MNH_4^+] 277.

PREPARACIÓN 92

Ácido [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]acético



10 El pirazol del Ejemplo 208 (400 mg, 1,41 mmol) se agitó a 100°C durante 14 horas en ácido clorhídrico concentrado (20 ml). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido amarillo. El sólido se disolvió en diclorometano (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1N (50 ml), y se separó la capa orgánica. Los extractos orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1N (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido amarillo pálido, m.p. 156-158°C.

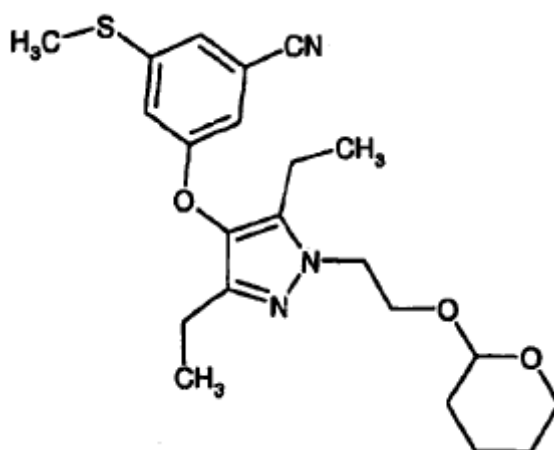
15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 2,02 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termopulverización): m/z [MH^+] 303.

Microanálisis: Encontrado C, 47,50; H, 3,50; N, 9,46. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ requiere C, 47,86; H, 3,35; N, 9,30%.

PREPARACIÓN 93

3-((3,5-Dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-(metilsulfanil)benzonitrilo



20 Se añadió tiometóxido de sodio (180 mg, 2 mmol) a una disolución agitada del fluoruro de arilo de la Preparación 63 (774 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas antes de calentarse a 100°C por 18 horas. Se añadió una segunda porción de tiometóxido sódico (90 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante otras 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con dietiléter (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía

25

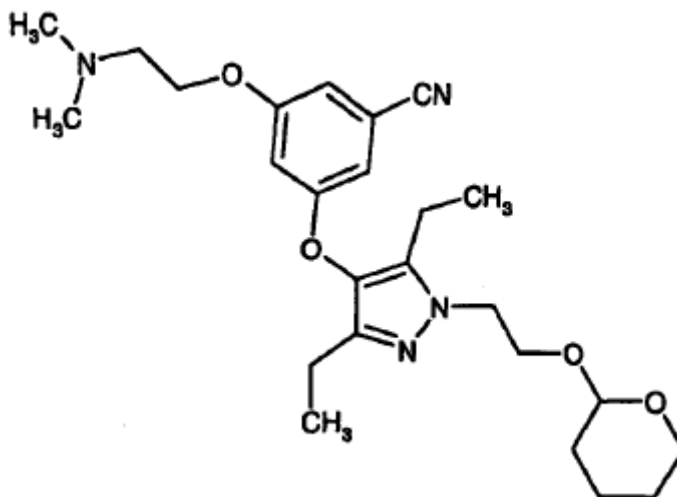
ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (700 mg) en forma de un aceite.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,14 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,59 (q, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).

5 LRMS (APCI+): m/z [MH^+] 416.

PREPARACIÓN 94

3-((3,5-Dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il)oxi)-5-[2-(dimetilamino)etoxi]benzonitrilo



10 A una disolución agitada de N.N-dimetiletanolamina (83 μl , 0,83 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se le añadió hidruro de sodio (36 mg de una dispersión en aceite al 60% en peso, 0,90 mmol). Después de 10 minutos, se añadió una disolución del fluoruro de arilo de la Preparación 63 (291 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con disolución acuosa de carbonato de potasio al 10% (12 ml) y se extrajo con éter dietílico (2x7 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 99:1 a 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (180 mg) en forma de un aceite.

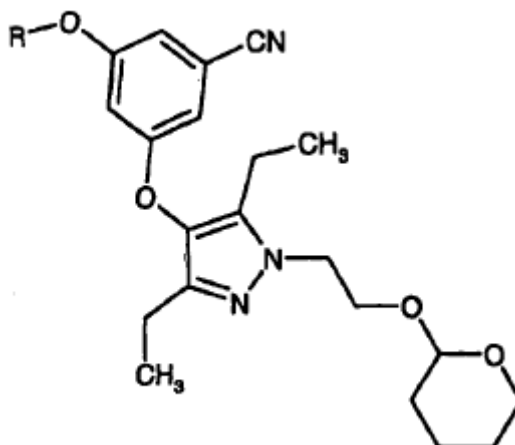
15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,55 (q, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 4,52 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,79 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z [MH^+] 457.

20 HRMS: [MH^+] 457,2810. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4$ requiere 457,2810.

PREPARACIONES 95-97

La preparación de las siguientes Preparaciones tabuladas de la fórmula general

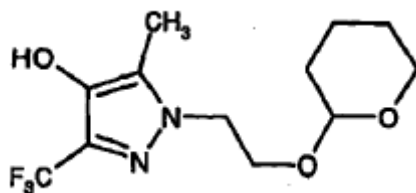


se llevaron a cabo por un método similar a aquel de la Preparación 94, usando el alcohol apropiado como material de partida.

Preparación núm. (Material de partida preparación núm)	R	Datos analíticos
95 (63)	CH ₂ CH ₂ NHMe	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,54 (m, 5H), 3,04 (t, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,52 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,81 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z [MH ⁺] 443 HRMS: [MH ⁺] 443,2654. C ₂₄ H ₃₅ N ₄ O ₄ requiere 443,2653.
96 (63)	CH ₂ CONH ₂	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (m, 6H), 1,48 (m, 6H), 2,43 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 5,54 (s ancho, 1H), 6,37 (s ancho, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,85 (s, 2H). LRMS (electropulverización): m/z 465 (MH ⁺) HRMS: [MH ⁺] 443,2282. C ₂₃ H ₃₁ N ₄ O ₅ requiere 443,2289.
97 (63)	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 4,06 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,52 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,79 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z 466 (MH ⁺) HRMS: [MH ⁺] 443,2282. C ₂₄ H ₃₄ N ₃ O ₅ requiere 443,2289.

5 PREPARACIÓN 98

5-Metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ol



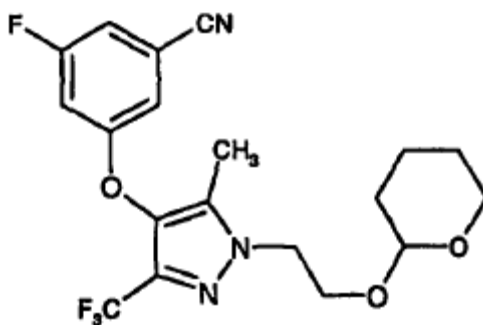
- 5 A una disolución agitada de 1-(2-hidroxietil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ol (600 mg, 2,86 mmol; Kenkyu Hokoku - Asahi Garasu Kogyo Gijutsu Shoreikai 1988, 51,139-49) en diclorometano (10 ml) y acetato de etilo (4 ml) se le añadió ácido para-toluenosulfónico (27 mg, 0,14 mmol) seguido de 3,4-dihidro-2H-piran (340 μ l, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (60:40, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (560 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,60 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,50 (s ancho, 1H).

- 10 LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 293.

PREPARACIÓN 99

3-Fluoro-5-([5-metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzoniitrilo

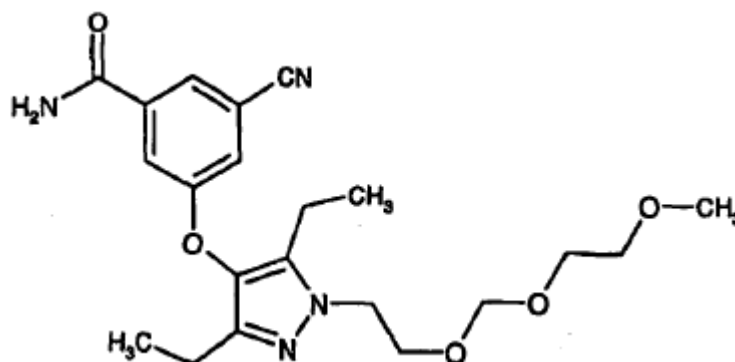


- 15 A una disolución agitada del pirazol (214 mg, 0,73 mmol) de la Preparación 98 en dimetilformamida (0,7 ml) se le añadieron 3,5-difluorobenzoniitrilo (304 mg, 2,2 mmol) y carbonato de potasio (304 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 7 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió salmuera (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). El componente orgánico se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen)
- 20 para proporcionar el compuesto del título (267 mg) en forma de un aceite incoloro. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,61 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,50 (s ancho, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,05 (d,1H).

LRMS (electropulverización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 412.

PREPARACIÓN 100

- 25 3-Ciano-5-[(3,5-dietil-1-[2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil]-1H-pirazol-4-il]oxi]benzamida

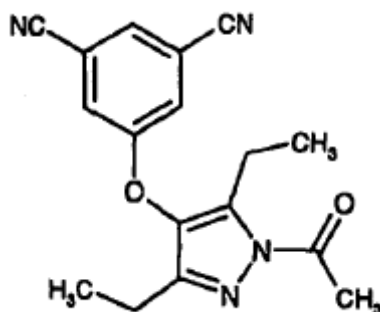


5 A una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 261 (193 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2M (8,7 μ l, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 24 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió una segunda porción de disolución de hidróxido sódico 2M (8,7 μ l, 0,49 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 24 horas. Se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 6M (100 μ l) y la mezcla se calentó a 65°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (75 ml), se neutralizó hasta pH7 usando disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con diclorometano (2x25 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para dar una mezcla de producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (100:0, 98:2, 96,5:3,5, luego 95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,50 (q, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,94 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

PREPARACIÓN 101

15 5-[(1-Acetil-3,5-diethyl-1H-pirazol-4-il)oxi]isofaltonitrilo



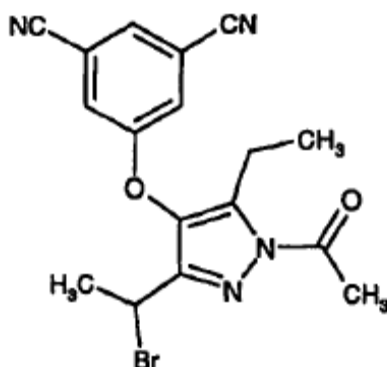
20 A una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 122 (3,0 g, 11,3 mmol) en dimetilformamida (45 ml) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (1,2 ml, 17,0 mmol), seguido de hidruro de sodio en porciones (678 mg de una dispersión al 60% en peso en aceite, 17,0 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se inactivó por adición de disolución saturada, acuosa de cloruro de amonio (4 ml) y se concentró a presión reducida para dar un residuo anaranjado. Este material se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). El componente orgánico se lavó con agua (100 ml), salmuera (75 ml) y luego se secó sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (100:0,99:1, luego 98:2, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (2,67 g) en forma de un sólido blanco.

25 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 2,43 (q, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,85 (q, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,61 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z 331 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

PREPARACIÓN 102

30 5-[[1-Acetil-3-(1-bromoetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo



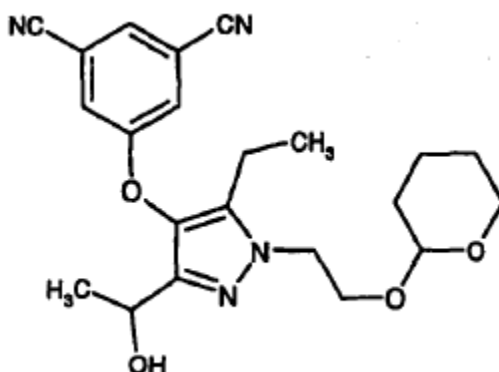
Una disolución del pirazol de la Preparación 101 (881 mg, 2,86 mmol) en cloruro de carbonilo (12 ml) se desgaseó pasando una corriente de nitrógeno por la disolución durante 20 minutos. Se añadió N-bromosuccinimida (763 mg, 4,28 mmol) seguida de AIBN (30 mg), y la mezcla de reacción se calentó a 85°C por 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (un gradiente de 100:0 a 67:33, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (348 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,00 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,95 (q, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,60 (s, 1H).

10 LRMS (electropulverización): m/z 283 [MH⁺].

PREPARACIÓN 103

5-((5-Etil-3-(1-hidroxietil)-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il)oxi)isofalocnitrilo



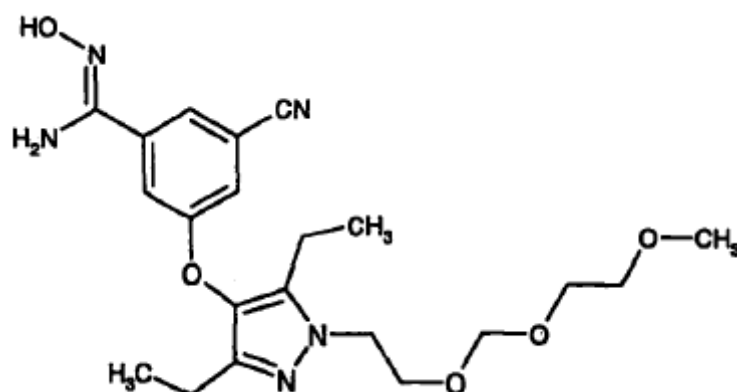
15 A una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 263 (197 mg, 0,70 mmol) en dimetilformamida (3 ml), a 0°C, se le añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahydro-2H-piran (105 µl, 0,70 mmol) seguido de hidruro de sodio (31 mg, 0,77 mmol). Después de 15 minutos, se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se inactivó por adición de disolución saturada, acuosa de cloruro de amonio (0,5 ml) y luego se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 95:5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (84 mg) en forma de una espuma blanca que se revierte a un aceite en reposo.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,65 (m, 6H), 2,59 (q, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,55 (s, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z 411 [MH⁺].

PREPARACIÓN 104

25 3-Ciano-5-[(3,5-dietil-1-[2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil]-1H-pirazol-4-il)oxi]-N-hidroxibenencarboximidamida



A una disolución agitada del pirazol del Ejemplo 261 (1,5 g, 3,76 mmol) en etanol (7,5 ml) se le añadió una disolución de carbonato sódico (200 mg, 1,88 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (262 mg, 3,76 mmol) en agua (7,5 ml). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (30 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano: metanol (un gradiente de 100:0 a 96:4, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,13 mg) en forma de un aceite incoloro.

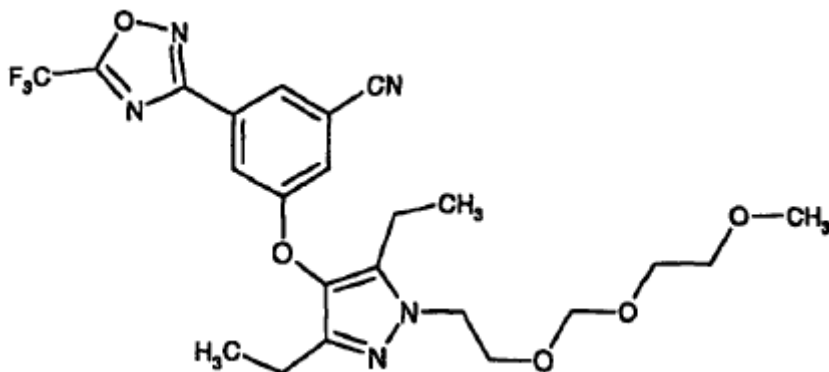
¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,77 (s ancho, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,49 (m, 2H).

LRMS (electropulverización): m/z 432 [MH⁺].

Microanálisis: Encontrado C, 57,50; H, 6,71; N, 16,01. C₂₁H₂₆N₄O₄+0,4H₂O requiere C, 57,50; H, 6,85; N, 15,96%.

PREPARACIÓN 105

3-[(3,5-Dietil-1-{2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzonitrilo



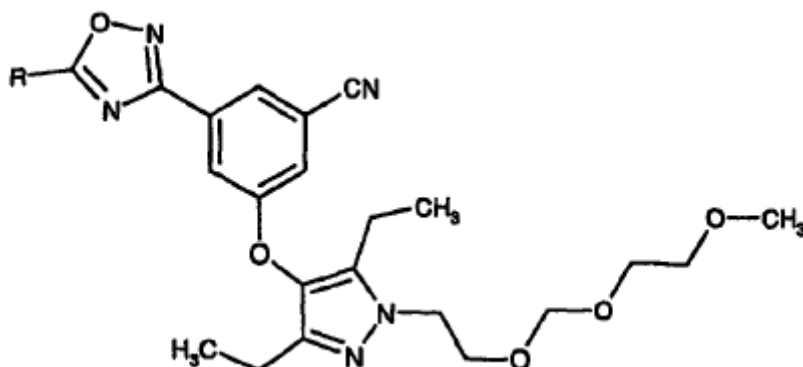
A una disolución agitada de la amidoxima de la Preparación 104 (300 mg, 0,70 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (118 µl, 0,83 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre disolución acuosa de HCl 2M (6 ml) y diclorometano (6 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 90:10, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (259 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,59 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,53 (q, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,95 (q, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 532 (MH⁺)

PREPARACIONES 106-108

La preparación de las siguientes Preparaciones tabuladas de la fórmula general



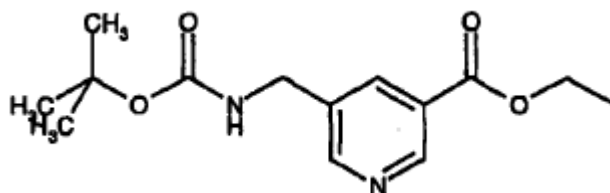
se llevó a cabo por un método similar a aquel de la Preparación 105, usando el cloruro de ácido apropiado como el agente de acilación en lugar de anhídrido trifluoroacético.

Preparación núm.	R	Datos analíticos
106	Me	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,14$ (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,95 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z 478 [$\text{M}+\text{Na}^+$] Microanálisis: Encontrado C, 59,91; H, 6,27; N, 15,38. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5+0,3\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 59,94; H, 6,475; N, 15,19%.
107	Et	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,14$ (m, 6H), 1,44 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 2,98 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,53 (q, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,95 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). LRMS (electropulverización): m/z 492 ($\text{M}+\text{Na}^+$)
108	Pr	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,11$ (m, 6H), 1,49 (d, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,30 (sept, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,02 (m, 1H). LRMS (electropulverización): m/z 506 ($\text{M}+\text{Na}^+$) Microanálisis: Encontrado C, 61,87; H, 6,76; N, 14,62. $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5$ requiere C, 62,10; H, 6,88; N, 14,48%.

5

PREPARACIÓN 109

5-[[{(terc-Butoxicarbonil)amino}metil]nicotinato de etilo



10 A una disolución agitada de etil-5-cianonicotinato (3,0 g, 17,0 mmol; Annalen Der Chemie, 1959, 621, 106-136) en etanol (200 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (3,4 ml) seguido de paladio al 5% sobre carbono (300 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 18 horas.

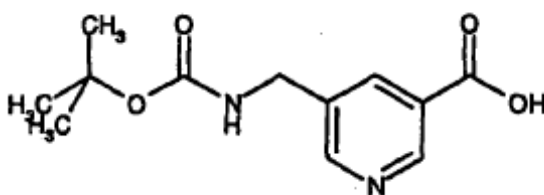
La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,880 amoniac (un gradiente de 95:5:0,5 a 85:5:1,5, en volumen) para proveer la amina intermedia (2,1 g) en forma de un sólido oleoso amarillo. Este material (2,1 g, 11,7 mmol) se suspendió en diclorometano (22 ml) al que se le añadió trietilamina (1,8 ml, 13,0 mmol) seguida de bicarbonato de di-terc-butilo (2,84 g, 13 mmol). Después de 48 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). El componente orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida antes de purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniac (un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (2,0 g) en forma de un aceite amarillo.

10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1,40 (m, 12H), 4,42 (m, 4H), 8,22 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 279 (M-H^+)

PREPARACIÓN 110

Ácido 5-[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]nicotínico



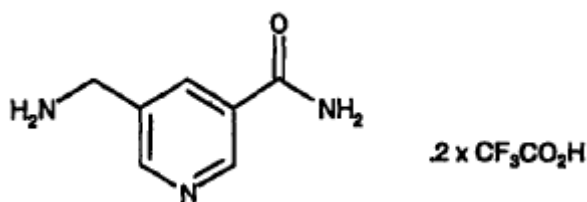
15 A una disolución agitada del éster de la Preparación 109 (2,00 g, 7,10 mmol) en disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (15 ml, 15 mmol) se le añadió metanol (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual el metanol se eliminó a presión reducida. La disolución acuosa se lavó con éter dietílico (2x25 ml), se enfrió a 0°C y se neutralizó hasta pH7 por adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico 2M (7,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo (1,5 g).

20 ^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 1,37 (s, 9H), 4,16 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 251 (M-H^+)

PREPARACIÓN 111

5-(Aminometil)nicotinamida



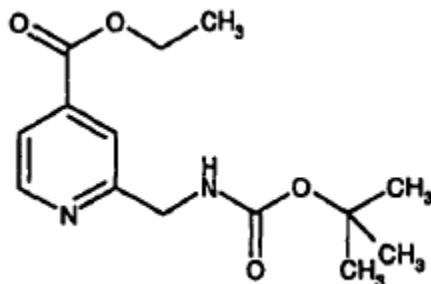
25 A una disolución agitada del ácido de la Preparación 110 (770 mg, 3,10 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se le añadió carbonildiimidazol (600 mg, 3,70 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 0,880 amoniac (1 ml). Después de otra hora más, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniac (un gradiente de 95:5:0,5 a 80:20:1, en volumen) para proveer el intermedio protegido por boc. A una disolución agitada de este material en diclorometano (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (6 ml). Después de 18 horas, se añadió una segunda porción de ácido trifluoroacético (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La disolución se concentró a presión reducida para dar solamente residuo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniac (100:0:0, luego 90:10:1, luego 80:20:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (650 mg) en forma de un aceite amarillo.

35 ^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 4,11 (s, 2H), 7,5 (s ancho), 7,59 (s ancho), 8,14 (s ancho), 8,31 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,90 (m, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z 152 (MH^+)

HRMS: [MH^+] 152,0819. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$ requiere 152,0818

PREPARACIÓN 112

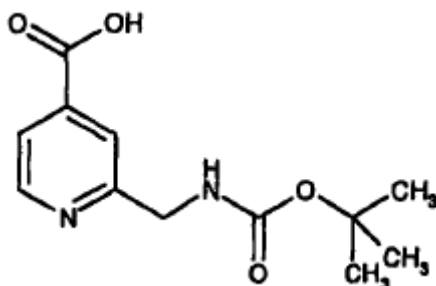
2-[[terc-Butoxicarbonil]amino]metil]isonicotinato de etilo

5 A una disolución agitada de 2-cianoisonicotinato de etilo (2,00 g, 11 .Ommol, J. Med. Chem., 1976,19,483) en etanol (20 ml) se le añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico 2M (7,5 ml) seguida de paladio al 5% sobre carbono (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (60 psi) durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de arbocel y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó por destilación azeotrópica usando tolueno a presión reducida. A una disolución agitada del residuo (3,00 g) en diclorometano (22 ml) se le añadió trietilamina (4,6 ml, 33 mmol) seguida de bicarbonato de di-terc-butilo (2,62 g, 12,0 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). El componente orgánico se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar un sólido oleoso pardo. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoniaco (98:2:0,2, luego 97:3:0,3, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (2,20 g) en forma de un aceite amarillo.

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1,38 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 4,38 (q, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,50 (s ancho, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,65 (d, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z 281 (MH^+)

PREPARACIÓN 113

Ácido 2-[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]isonicotínico

20 A una disolución agitada del éster de la Preparación 112 (1,50 g, 5,35 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 1M (10 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se neutralizó por adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico 2M (5 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol;0,880 amoniaco (80:20:1, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,30 g) en forma de una espuma amarilla.

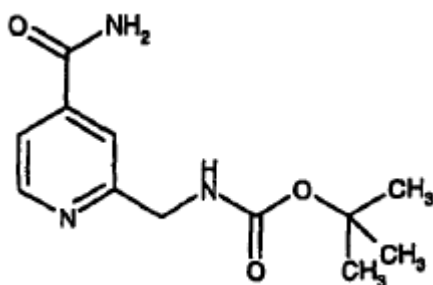
25 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 1,43 (s, 9H), 4,36, (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,47(m, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z 251 (M-H^+)

HRMS: [MH^+] 253,1179. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere 253,1183

PREPARACIÓN 114

30 [4-(Aminocarbonil)-2-pyridinil]metilcarbamato de terc-butilo



5 A una disolución agitada del ácido de la Preparación 113 (1,3 g, 5,20 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (950 mg, 6,20 mmol) seguido de sal hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,20 g, 6,20 mmol). Después de 1 hora, se añadió 0,880 amoníaco (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó por destilación azeotrópica usando tolueno a presión reducida para dar un semisólido amarillo. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol:0,88 amoníaco (95:5:0,5, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g) en forma de un aceite claro que cristalizó en reposo. Este material se purificó adicionalmente triturando con éter dietílico (10 ml), lo que produjo una muestra del producto deseado (1,0 g) en forma de un polvo blanco/

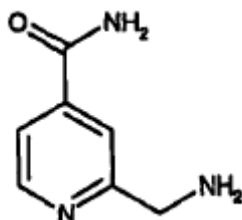
10 ^1H NMR (400MHz, D6-DMSO): δ = 1,39 (s, 9H), 4,25 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,66 (s ancho, 2H), 8,21 (s ancho, 1H), 8,59 (d, 1H).

LRMS (electropulverización): m/z 250 (M-H⁺)

Microanálisis: Encontrado C, 57,26; H, 6,86; N, 16,65. C₁₂H₁₇N₃O₃ requiere C, 57,36; H, 6,82; N, 16,72%.

15 PREPARACIÓN 115

2-(Aminometil)isonicotinamida



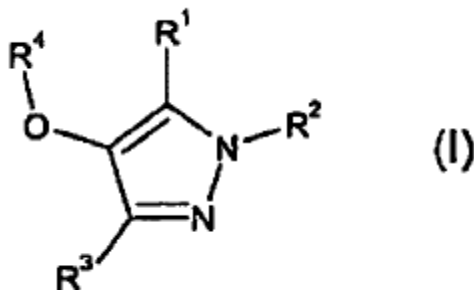
20 A una disolución agitada de la piridina de la Preparación 114 (1,00 g, 3,98 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de intercambio iónico en Dowex 50-X8-200, eluyendo con agua seguida de 0,880 amoníaco-metanol:agua (5:5:90, en volumen) para proporcionar el compuesto del título (265 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H NMR (400MHz, D6-DMSO): δ = 2,1 (s ancho, 1H), 3,4 (s ancho, 1H), 3,85 (2H, s), 7,57 (m, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 8,59 (m, 1H).

25 LRMS (APCI): m/z 152 (MH⁺)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, donde:

- 5 o bien R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o $-OR^7$, estando dicho alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-OR^{10}$, $S(O)_xR^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-CONR^5R^{10}$, $-OCONR^5R^{10}$, $-NR^5CO_2R^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^5COR^{10}$, $-SO_2NR^5R^{10}$, $-NR^5CONR^5R^{10}$, $-NR^5SO_2R^{10}$ o R^{10} ; y
- R^2 es H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 o R^9 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, $-OR^5$, $-OR^{12}$, $-CN$, $-CO_2R^7$, $-OCONR^5R^5$, $-CONR^5R^5$, $-C(=NR^5)NR^5OR^5$, $-CONR^5NR^5R^5$, $-NR^6R^8$, $-NR^5R^{12}$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COR^8$, $-NR^5COR^{12}$, $-NR^5CO_2R^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, R^8 o R^9 ;
- 10 o, R^1 y R^2 , cuando se toman juntos, representan alquilenos C_3-C_4 no ramificado, opcionalmente sustituido con oxo, donde un grupo metileno de dicho alquilenos C_3-C_4 se reemplaza con un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, estando dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con R^{10} ;
- R^3 es H o alquilo C_1-C_6 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con halo, $-CN$, $-OR^5$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-OCONR^5R^5$, $-NR^5CO_2R^5$, $-NR^6R^6$, $-NR^5COR^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, R^8 o R^9 ;
- 15 R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con R^8 , halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , $-CONR^5R^5$, OR^{13} , So_xR^6 , O-(alquilen C_1-C_6)- $CONR^5R^5$, O-(alquilen C_1-C_6)- NR^5R^5 o O-(alquilen C_1-C_6)- OR^6 ; o naftilo;
- 20 cada R^5 es independientemente o bien H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 o, cuando dos grupos R^5 están unidos al mismo átomo de nitrógeno, esos dos grupos tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, representan azetidilo, pirrolidino, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o morfolinilo, estando dicho azetidilo, pirrolidino, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;
- 25 cada R^6 es independientemente o bien H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;
- R^7 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 ;
- R^8 es un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros que contiene (i) entre 1 y 4 heteroátomo(s) de nitrógeno o (ii) 1 o 2 heteroátomo(s) de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 o 2 heteroátomo(s) de oxígeno o azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con halo, oxo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-(alquilen\ C_1-C_6)-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , fluoro-alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo C_3-C_7 ;
- 30 R^9 es un grupo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de cuatro a siete miembros que contiene (i) 1 o 2 heteroátomo(s) de nitrógeno o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-SO_2R^5$, $-CONR^5R^5$, $-COOR^5$, $-CO-(alquilen\ C_1-C_6)-OR^5$ o $-COR^5$ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5COR^5$, $-NR^5COOR^5$, $-NR^5CONR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$ o $-CN$;
- 35 R^{10} es H, R^8 , R^9 , R^{13} , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o $-(alquil\ C_1-C_6)-(cicloalquilo\ C_3-C_7)$, estando dichos alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con $-OR^5$, $-OR^{13}$, R^8 , R^9 , R^{13} o $-COR^{13}$;
- 40 R^{11} es H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , estando dichos alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5COR^5$, $-CONR^5R^5$, R^8 o R^9 ;
- R^{12} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 , R^9 , $-OR^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5COR^5$ o $-NR^5R^5$;

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, - (alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇; y

x es 0, 1 o 2;

en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

- 5 2. Una combinación según la reivindicación 1, que comprende un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, donde dicho agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre:
- inhibidores de transcriptasa inversa;
 - inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos;
 - inhibidores de proteasa del VIH;
- 10 d. antagonistas de CCR5;
- antagonistas de CXCR4;
 - inhibidores de integrasa;
 - inhibidores de fusión vírica; y
 - agentes antifúngicos o antibacterianos.
- 15 3. Una combinación según la reivindicación 2, en la que dicho agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina, abacavir, adefovir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, indanivir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, TAK-779, AMD-3100, T-20 y fluconazol.
4. Una combinación según la reivindicación 2, en la que dicho agente o agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre antagonistas de CCR5.
- 20 5. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹, cuando se toma por separado, es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o -OR⁷, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR⁵COR¹⁰ o R¹⁰.
6. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R², cuando se toma por separado, es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆ o R⁹, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵, -OR¹², -CN, -CO₂R⁷, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹², -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹², -NR⁵CO₂R⁵, R⁸ o R⁹.
- 25 7. Una combinación según las reivindicaciones 1 a 4 o 6, en la que R¹ y R², cuando se toman juntos, representan propileno no ramificado en el que un grupo metileno se reemplaza con un átomo de oxígeno, o butileno no ramificado en el que un grupo metileno se reemplaza con un átomo de nitrógeno, estando dichos propileno y butileno opcionalmente sustituidos con oxo y dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con R¹⁰.
- 30 8. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R³ es H o alquilo C₁-C₆.
9. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁴ es fenilo sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, -CONR⁵R⁵, OR¹³, So_xR⁶, O-(alquilen C₁-C₆)-CONR⁵R⁵, O-(alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵ o O-(alquilen C₁-C₆)-OR⁶.
- 35 10. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁴ es fenilo sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alcoxi C₁-C₆.
11. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁴ es fenilo sustituido con halo, -CN o alquilo C₁-C₆.
- 40 12. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁸ es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇.
- 45 13. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoro-alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇.

14. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con -OR⁵, -NR⁵R⁵ o alquilo C₁-C₆.
- 5 15. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁹ es azetidínilo, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, azepínilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepínilo, morfolínilo, piperazinilo o diazepínilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.
- 10 16. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁹ es azetidínilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolínilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.
- 15 17. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R⁹ es azetidínilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolínilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilen C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con -OR⁵ o -NR⁵COR⁵.
- 20 18. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹⁰ es H, R⁸, R⁹, R¹³, alquilo C₁-C₆ o - (alquil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇), estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵, -OR¹³, R⁸, R⁹, R¹³ o -COR¹³.
- 25 19. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹⁰ es H, R⁸, R⁹, R¹³, alquilo C₁-C₆ o - (alquil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇), estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵ o R¹³.
20. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹¹ es H o alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -CONR⁵R⁵, R⁸ o R⁹.
- 25 21. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹¹ es H o alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵ o -NR⁵COR⁵.
22. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹² es alquilo C₁-C₄ sustituido con R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵.
- 30 23. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹² es alquilo C₁-C₄ sustituido con R⁹, -OR⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵.
24. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹³ es fenilo sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilen C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇.
- 35 25. Una combinación según cualquier reivindicación precedente, en la que R¹³ es fenilo sustituido con halo, -CN, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵ o -OR⁵.
26. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el compuesto de fórmula (I) es
- 3-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-fluorobenzonitrilo;
- 3-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo;
- 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo;
- 40 3-cloro-5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 5-[[3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo;
- 3-[[3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo;
- 3-cloro-5-[[3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo;
- 45 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo;
- 5-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo;
- o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

27. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el compuesto de la fórmula (I) es 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofalonnitrilo o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
28. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para uso como medicamento.
- 5 29. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para uso en el tratamiento de infección por VIH o retrovirus relacionados.
30. Uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento simultáneo o secuencial de infección con el VIH o una infección retroviral genéticamente relacionada.