

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 755**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/4162** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2005 E 11179011 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2433943**

54 Título: **Intermedios para derivados de tienopirazol que tienen actividad inhibitoria de PDE 7**

30 Prioridad:

**01.07.2004 JP 2004195836**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**14.01.2014**

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)  
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku  
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**INOUE, HIDEKAZU;  
MURAFUJI, HIDENOBU y  
HAYASHI, YASUHIRO**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 437 755 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

Intermedios para derivados de tienopirazol que tienen actividad inhibitoria de PDE 7

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a intermedios para preparar derivados de tienopirazol, y a sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen un efecto de inhibición selectiva de PDE 7 (fosfodiesterasa VII). Estos compuestos son compuestos eficaces para el tratamiento de diversas clases de enfermedades tales como enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias y enfermedades inmunológicas.

**Técnica anterior**

10 El AMP cíclico (AMPc) o el GMP cíclico (GMPc), que es una sustancia que actúa como segundo mensajero intracelular, se descompone y se inactiva mediante fosfodiesterasas (PDE 1 a PDE 11). La PDE 7 descompone selectivamente el AMPc, y se caracteriza por ser una enzima que no es inhibida por el rolipram. Rolipram es un inhibidor selectivo de PDE 4, que descompone igualmente el AMPc.

15 Se ha sugerido que la PDE 7 desempeña un papel importante en la activación de las células T (Beavo, y col., Science, 283, 848 (1999)), y se conoce bien que la activación de las células T está relacionada con la exacerbación de enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas. Estas enfermedades son, por ejemplo, asma bronquial, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, conjuntivitis, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, pancreatitis, encefalomielitis, sepsis, enfermedad de Crohn, reacción de rechazo en trasplantes, enfermedad de injerto contra huésped (enfermedad GVH), y reestenosis después de angioplastia [J. Allergy Clin. Immunol., noviembre de 2000; 106 (5 Suppl.) : S221-6; Am. J. Respir. Crit. Care Med., febrero de 1996; 153 (2) : 629-32; Am. J. Respir. Crit. Care Med., noviembre de 1999; 160(5 Pt 2): S33-7; Clin. Exp. Allergy, febrero de 2000; 30(2): 242-54; Hosp. Med., julio de 1998; 59(7): 530-3; Int. Arch. Allergy Immunol., marzo de 1998; 115(3): 179-90; J. Immunol., 15 de febrero de 1991; 146(4) : 1169-79 ; Osteoarthritis Cartilage, julio de 1999; 7(4): 401-2; Rheum. Dis. Clin. NorthAm., mayo de 2001; 27(2) : 317-34; J. Autoimmun., mayo de 2001; 16 (3) : 187-92; Curr. Rheumatol. Rep., febrero de 2000; 2(1): 24-31; Trends Immunol., enero de 2001; 22(1) : 21-6; Curr. Opin. Immunol., agosto de 2000; 12(4): 403-8; Diabetes Care, septiembre de 2001; 24(9): 1661-7; J. Neuroimmunol., 1 de noviembre de 2000; 111(1-2): 224-8; Curr. Opin. Immunol., diciembre de 1997; 9(6) : 793-9; JAMA, 15 de septiembre de 1999; 282 (11) :1076-82; Semin. Cancer Biol., abril de 1996; 7(2): 57-64; J. Interferon Cytokine Res., abril de 2001; 21(9) : 219-21].

30 Por lo tanto, se considera que un compuesto que tiene efecto de inhibición de PDE 7 es útil para el tratamiento de diversas clases de enfermedades tales como enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas relacionadas con células T.

35 Se ha propuesto que numerosos compuestos inhiben selectivamente PDE 7. Se han mencionado ejemplos tales como derivados de imidazopiridina (Documento de Patente 1), derivados de dihidropurina (Documento de Patente 2), derivados de pirrol (Documento de Patente 3), derivados de benzotiopiranoimidazolona (Documento de Patente 4), compuestos heterocíclicos (Documento de Patente 5; Documento de Patente 6), derivados de quinazolina y piridopirimidina (Documento de Patente 7), compuestos espirotríclicos (Documento de Patente 8), derivados de tiazol y oxatiazol (Documento de Patente 9), derivados de sulfonamida (Documento de Patente 10), derivados de heterobiarilsulfonamida (Documento de Patente 11), derivados de dihidroisoquinolina (Documento de Patente 12), derivados de guanina (Documento de No Patente 1), derivados de benzotiadiazina y derivados de benzotienotiadiazina (Documento de No Patente 2, y Documento de No Patente 3). Sin embargo, no se ha desarrollado hasta la fecha ninguna medicina curativa que tenga el efecto de inhibición de PDE 7 como mecanismo farmacológico principal.

45 Aunque se han dado a conocer algunos compuestos que contienen el esqueleto de tienopirazol (Documentos de Patente 13 - 24; Documentos de No Patente 4 - 8), no existe ningún indicio de que estos compuestos tengan un efecto de inhibición de PDE 7. Además, se ha presentado el procedimiento para la producción de los derivados de tienopirazol de la presente invención (Documentos de No Patente 9 - 11); sin embargo, los sustituyentes del esqueleto de tienopirazol son distintos de los de la presente invención.

50 Documento de Patente 1: Publicación de Patente de Internacional WO 01/34.601  
 Documento de Patente 2: Publicación de Patente de Internacional WO 00/68.203  
 Documento de Patente 3: Publicación de Patente de Internacional WO 01/32.618  
 Documento de Patente 4: Patente DE 19.950.647  
 Documento de Patente 5: Publicación de Patente de Internacional WO 02/88.080  
 Documento de Patente 6: Publicación de Patente de Internacional WO 02/87.513  
 55 Documento de Patente 7: Publicación de Patente de Internacional WO 02/102.315  
 Documento de Patente 8: Publicación de Patente de Internacional WO 02/74.754  
 Documento de Patente 9: Publicación de Patente de Internacional WO 02/28.847  
 Documento de Patente 10: Publicación de Patente de Internacional WO 01/98.274

- Documento de Patente 11: Publicación de Patente de Internacional WO 01/74.786  
 Documento de Patente 12: Publicación de Patente de Internacional WO 02/40.450  
 Documento de Patente 13: Publicación de Patente de Internacional WO 02/100.403  
 Documento de Patente 14: Publicación de Patente de Internacional WO 02/79.146  
 Documento de Patente 15: Publicación de Patente de Internacional WO 02/66.469  
 Documento de Patente 16: Publicación de Patente de Internacional WO 01/90.101  
 Documento de Patente 17: Patente de Estados Unidos Nº 6.022.307  
 Documento de Patente 18: Publicación de Patente de Internacional WO 03/024.962  
 Documento de Patente 19: Publicación de Patente de Internacional WO 03/029.245  
 Documento de Patente 20: Publicación de Patente de Internacional WO 03/040.096  
 Documento de Patente 21: Publicación de Patente de Internacional WO 03/097.617  
 Documento de Patente 22: Publicación de Patente de Internacional WO 03/099.821  
 Documento de Patente 23: Publicación de Patente de Internacional WO 97/27.200  
 Documento de Patente 24: Patente de Estados Unidos Nº 3.649.641  
 Documento de No Patente 1: Bioorg. Med. Chem. Lett., 11(2001), 1081  
 Documento de No Patente 2: J. Med. Chem., 43(2000), 683  
 Documento de No Patente 3: Eur. J. Med. Chem., 36(2001), 333  
 Documento de No Patente 4: Russ. J. Org. Chem., 39(2003), 893  
 Documento de No Patente 5: *Agnos Consulting and Solutions GmbH Co. , Catalog: Akos samples*  
 Documento de No Patente 6: Phosphorus, sulfur and silicon and related Elements, 157(2000), 107  
 Documento de No Patente 7: Zhurnal Organisheskoi Khimii., 9(1973), 2416  
 Documento de No Patente 8: Zhurnal Organisheskoi Khimii., 5(1969), 1498  
 Documento de No Patente 9: Phosphorus, sulfur and silicon and related Elements, 157(2000), 107  
 Documento de No Patente 10: Chinese Chemical Letters, 10(3), (1999). 189  
 Documento de No Patente 11: Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry, 35B(7), (1996), 715

### Divulgación de la invención

Problema a resolver por la invención.

El fin de la presente invención es proporcionar compuestos intermedios útiles para la fabricación de nuevos compuestos que tienen actividad inhibitoria de PDE 7.

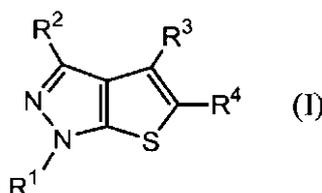
Los compuestos fabricados usando los intermedios de la presente invención inhiben selectivamente PDE 7 y, por lo tanto, aumentan el nivel celular de AMPc. En consecuencia, los compuestos son útiles para el tratamiento de diversas clases de enfermedades tales como enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias o enfermedades inmunológicas mediante la inhibición de la activación de las células T.

Por ejemplo, los compuestos mencionados anteriormente son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades tales como asma bronquial, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, conjuntivitis, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, pancreatitis, encefalomiелitis, sepsis, enfermedad de Crohn, reacción de rechazo en transplantes, enfermedad GVH, y reestenosis después de angioplastia.

Medios para resolver el problema

Mediante investigaciones exhaustivas de compuestos de investigación que tienen la capacidad de inhibir PDE 7, los presentes inventores descubrieron que los compuestos que contienen el esqueleto de tienopirazol de la molécula representada por la fórmula (I) mencionada a continuación poseen un efecto de inhibición de PDE 7 potente y selectivo.

Los compuestos de tienopirazol mencionados anteriormente se representan mediante la siguiente fórmula (I):



en la que:

R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sin sustituir o sustituido, un grupo cicloalquilo sin sustituir o sustituido o un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido;

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir o sustituido;

R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir o sustituido, o un átomo de halógeno;

R<sup>4</sup> es un grupo arilo sin sustituir o sustituido, un grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, o un grupo -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

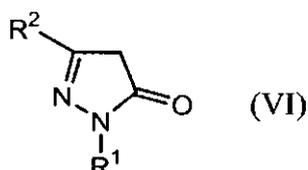
5 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, iguales o diferentes el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo arilo sin sustituir o sustituido, un grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido, un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, un grupo cicloalquilo sin sustituir o sustituido; un grupo -NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, -COR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>; un grupo cicloalquilo sin sustituir o sustituido; un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido; un grupo arilo sin sustituir o sustituido; un grupo heteroarilo sin sustituir o sustituido; o un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido en el que el anillo se forma junto con el átomo de nitrógeno que une R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>;

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir o sustituido;

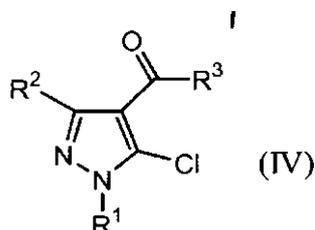
R<sup>8</sup> es un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, o un grupo -OH, -OR<sup>7</sup> o -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>;

15 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son, iguales o diferentes el uno del otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir o sustituido, un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido; un grupo acilo sin sustituir o sustituido; un grupo -SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, o un grupo heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido en el que el anillo se forma junto con el átomo de nitrógeno que une R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>.

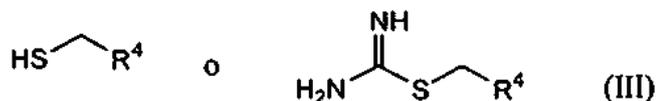
Un procedimiento para preparar los compuestos de tienopirazol representados por la fórmula (I) comprende la cloración de un derivado de pirazol-5-ona representado por la fórmula (VI):



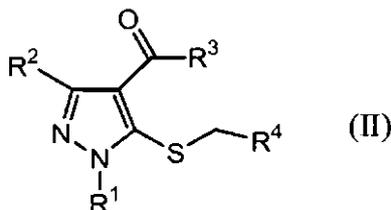
20 en la que, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y después, una reacción de sustitución electrófila del compuesto resultante sin separación para dar el derivado de pirazol de la fórmula (IV):



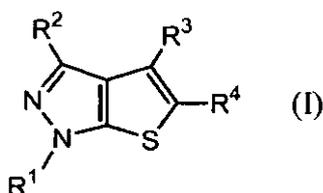
25 en la que, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; después, haciendo reaccionar el derivado de pirazol resultante de fórmula (IV) con el compuesto de la fórmula (III) en presencia de base:



en la que, R<sup>4</sup> tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; para dar el compuesto de la fórmula (II):

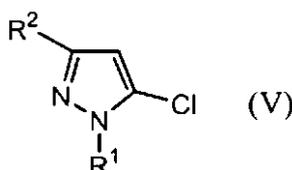


30 en la que, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente; y después, tratando el compuesto resultante de fórmula (II) con una base para dar el compuesto de tienopirazol de la fórmula (I):



en la que, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Además, el compuesto intermedio de la fórmula (IV) puede obtenerse mediante una reacción de sustitución electrófila del compuesto de clorpirazol de la fórmula (V):



5

en la que, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

Además, el compuesto de la fórmula (I) puede obtenerse mediante una síntesis en un sólo reactor a partir del compuesto de la fórmula (IV) sin separación del compuesto intermedio de la fórmula (II).

Efectos de la invención

- 10 Los compuestos de fórmula (I) inhiben selectivamente PDE 7 y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades tales como asma bronquial, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, rinitis alérgica, psoriasis, dermatitis atópica, conjuntivitis, osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino, hepatitis, pancreatitis, encefalomiелitis, septicemia, sepsis, enfermedad de Crohn, reacción de rechazo a trasplante, enfermedad GVH, y reestenosis después de angioplastia.

15

Además, los compuestos de fórmula (II) y (IV) son importantes compuestos intermedios por la síntesis del presente compuesto de fórmula (I) y, por lo tanto, usando estos productos intermedios, los compuestos representados por la fórmula (I) pueden obtenerse de una forma fácil y sencilla.

Por lo tanto, la presente invención proporciona los siguientes compuestos específicos de fórmula (IV):

- 20 5-Cloro-1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído;  
 5-Cloro-1-ciclopentil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído;  
 5-Cloro-1-cicloheptil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído;  
 5-Cloro-3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1H-pirazol-4-carbaldehído; y  
 5-Cloro-3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-3-il-1H-pirazol-4-carbaldehído.

25 Mejor modo de realizar la invención

La presente invención se explicará más específicamente de la siguiente manera.

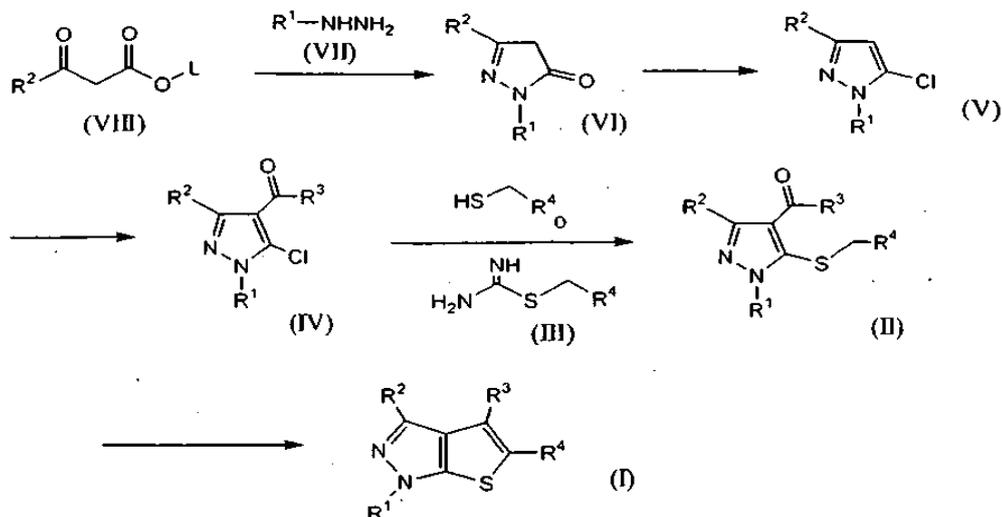
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros ópticos de la forma (R) o de la forma (S), formas racémicas, así como diastereómeros. Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de isómeros geométricos tales como la forma (Z) o la forma (E) debida a un doble enlace en el sustituyente. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención incluirían estos isómeros en sí mismos así como las mezclas isoméricas de los mismos.

- 35 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales de adición ácida de los mismos con diversos ácidos. Los ejemplos de las sales de adición ácida incluyen las sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; sales con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido asparagínico, ácido glutámico y similares.

- 40 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento con varios tipos de metal, especialmente metal alcalino o metal alcalinotérreo. Estas sales pueden incluir

sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio y similares.

Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos.



5 (en las que,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  tienen los mismos significados que se han mencionado anteriormente; y L es un grupo alquilo inferior  $C_1-C_3$ ).

En primer lugar, el compuesto (VI) obtenido a partir del compuesto (VIII) por reacción con  $R^1NHNH_2$  (VII) de acuerdo con un procedimiento conocido (por ejemplo, la Publicación de Patente de Internacional WO 03/053.975). En concreto, el compuesto (VIII) se hace reaccionar con 1 a 2 equivalentes, preferentemente aproximadamente 1 equivalente del compuesto (VII) en un disolvente o en ausencia disolvente de la temperatura ambiente a 120 °C. El disolvente que se usa en la reacción es una solución acuosa de un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; un hidrato de carbono aromático tal como benceno o tolueno; un ácido orgánico tal como ácido acético; éteres tales como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; alcoholes tales como metanol o etanol; o un disolvente mezcla de los mismos.

Después de que la reacción se haya completado, la mezcla de reacción se neutraliza y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, que sea un disolvente no miscible con agua, y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución salina saturada. A continuación, el compuesto (VI) se puede obtener por retirada del disolvente. Este compuesto (VI) se puede purificar por recristalización, si fuera necesario.

Los compuestos de partida (VII) y (VIII) que se usan en esta reacción pueden estar disponibles en el mercado o pueden ser compuestos conocidos (por ejemplo, J. Org. Chem., 1981, 46, 5414-5415). Además, los compuestos (VII) se pueden usar en forma de sales con compuestos ácidos, tales como sal de ácido clorhídrico o sal de ácido acético.

A continuación, el compuesto resultante (VI) se convierte en el compuesto (V) de acuerdo con un procedimiento común. En concreto, la reacción se puede realizar por reacción del compuesto (VI) con 1 a 6 equivalentes de un reactivo halogenante tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo en un disolvente de hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno, o en ausencia de disolvente, de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente durante 1 a 12 horas. Después de que la reacción se haya completado, el compuesto (V) se puede obtener por retirada del disolvente.

El compuesto obtenido (V) se convierte, sin purificación adicional, en el compuesto (IV) mediante una reacción de sustitución electrófila. Por ejemplo, el compuesto (V) en el que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, se puede obtener por reacción de Vilsmeier con el reactivo de reacción preparado a partir de 1 a 5 equivalentes de oxiclورو de fósforo, en un disolvente de amida tal como N,N-dimetilformamida. La reacción se realiza de la temperatura ambiente a 120 °C durante 1 a 12 horas.

Después de que la reacción se haya completado, se añade a la mezcla de reacción una solución acuosa de una base inorgánica tal como solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, que sea un disolvente no miscible con agua, y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución salina saturada. A continuación, el compuesto (IV) se puede obtener por retirada del disolvente. Este compuesto (IV) se puede purificar por cromatografía en columna o recristalización, si fuera necesario.

Además, el compuesto (IV) se puede convertir directamente a partir del compuesto (IV) por reacción de Vilsmeier en un procedimiento único, o reacción de síntesis en una etapa sin separación del compuesto intermedio (V). En

concreto, el compuesto (VI) se trata con 2 a 5 equivalentes de oxiclورو de fósforo sin usar disolvente de reacción de la temperatura ambiente a 120 °C para obtener el compuesto (V) en la mezcla de reacción. A continuación, a esta mezcla de reacción que contiene el compuesto resultante (V) se añade un disolvente de formamida tal como N,N-dimetilformamida de 0 °C a 120 °C, y se realiza la reacción de Vilsmeier de la temperatura ambiente a 120 °C durante 1 a 24 horas.

Después de que la reacción se haya completado, se añade a la mezcla de reacción una solución acuosa de una base inorgánica tal como solución acuosa de hidróxido sódico y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, que sea un disolvente no miscible con agua, y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución salina saturada. A continuación, el compuesto (IV) se puede obtener por retirada del disolvente. Este compuesto (IV) se puede purificar por cromatografía en columna o recristalización, si fuera necesario.

A continuación, el compuesto obtenido (IV) se convierte en el compuesto (II). La reacción se realiza por tratamiento del compuesto (IV) con 1 a 1,5 equivalentes del compuesto (III), en un disolvente de la temperatura ambiente a 80 °C durante 0,5 a 8 horas. El disolvente que se usa en esta reacción es un disolvente polar tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida; éteres tales como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; alcoholes tales como metanol o etanol; o un disolvente mezcla de los mismos. En esta reacción, el compuesto (III) se trata previamente con una base tal como carbonato potásico, hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico, metilato sódico o hidróxido sódico.

Después de que la reacción se haya completado, se añade agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, que sea un disolvente no miscible con agua, y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución salina saturada. A continuación, el compuesto (II) se puede obtener por retirada del disolvente. Este compuesto (II) se puede purificar por cromatografía en columna o recristalización, si fuera necesario.

A continuación, el compuesto obtenido (II) se convierte en el compuesto (I) de la presente invención mediante una reacción de formación de anillo.

Las condiciones de reacción de esta formación de anillo pueden variar dependiendo de la diversidad del grupo R<sup>4</sup>. Cuando el grupo R<sup>4</sup> es el grupo: -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, el compuesto (I) se puede obtener a partir del compuesto (II) por tratamiento con 1 a 1,5 equivalentes de una base tal como carbonato potásico, hidruro sódico, metilato sódico o hidróxido sódico en un disolvente de 0 °C a 80 °C durante 0,5 a 24 horas. El disolvente que se usa en esta reacción es un disolvente polar tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida; éteres tales como 1,4-dioxano o tetrahidrofurano; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; alcoholes tales como metanol o etanol; o un disolvente mezcla de los mismos.

Después de que la reacción se haya completado, se añade agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, que sea un disolvente no miscible con agua, y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución salina saturada. A continuación, el compuesto (I) se puede obtener por retirada del disolvente. Este compuesto (I) se puede purificar por cromatografía en columna, si fuera necesario.

Además, cuando el grupo R<sup>4</sup> es el grupo: -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, el compuesto (I) se puede obtener a partir del compuesto (IV), sin la separación del compuesto (II) en la correspondiente reacción por etapas.

Cuando el grupo R<sup>4</sup> es un grupo arilo que puede estar sustituido o un grupo heteroarilo que puede estar sustituido, se puede obtener el compuesto (I) a partir del compuesto (II) por tratamiento con 1 a 3 equivalentes de una base fuerte tal como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio en éteres tales como éter dietílico o tetrahidrofurano.

Después de que la reacción se haya completado, se añade agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, que sea un disolvente no miscible con agua, y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución salina saturada, y a continuación se retira el disolvente orgánico. El residuo resultante se disuelve en alcoholes tales como metanol o etanol, y se añade a la mezcla un ácido tal como ácido clorhídrico y, a continuación, la mezcla se agita de la temperatura ambiente a 60 °C para obtener el compuesto (I).

Después de que la reacción se haya completado, se añade agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrae con un disolvente orgánico, que sea un disolvente no miscible con agua, y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución salina saturada. A continuación, el compuesto (I) se puede obtener por retirada del disolvente. Este compuesto (I) se puede purificar por cromatografía en columna o recristalización, si fuera necesario.

En el caso de que el grupo R<sup>4</sup> sea el grupo: -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, en primer lugar, el compuesto (I) en el que el grupo R<sup>4</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente, se convierte en el compuesto (I) en el que el grupo R<sup>4</sup> es -CO<sub>2</sub>H. Esta reacción de conversión es la reacción de hidrólisis de un compuesto de éster, y se puede realizar de varias maneras. Por ejemplo, la reacción de hidrólisis se puede realizar en presencia de una base tal como hidróxido sódico, en un disolvente de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. El disolvente que se usa en la reacción puede ser alcoholes tales como metanol o etanol; agua; o un disolvente mezcla de los mismos. Después de que la reacción se haya completado, la mezcla de reacción se condensa, y la mezcla se neutraliza por adición de ácido clorhídrico para obtener el compuesto (I) en el que el grupo R<sup>4</sup> es -CO<sub>2</sub>H.

5 A continuación, el compuesto resultante (I) en el que el grupo R<sup>4</sup> es -CO<sub>2</sub>H se convierte en el compuesto en el que el grupo R<sup>4</sup> es -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> mediante una reacción de amidación de acuerdo con varios procedimientos conocidos. Por ejemplo, el compuesto (I) en el que el grupo R<sup>4</sup> es -CO<sub>2</sub>H se convierte en el correspondiente cloruro de ácido por tratamiento con un reactivo halogenante tal como oxiclورو de fósforo o cloruro de tionilo. A continuación, el cloruro del ácido obtenido se trata con el compuesto de amina HNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> en presencia de un catalizador básico tal como trietilamina en un disolvente de 0 °C a la temperatura ambiente. El disolvente que se usa en la reacción puede ser hidrocarburos halogenados tales como diclorometano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno o benceno; éteres tales como éter dietílico o tetrahidrofurano; o un disolvente mezcla de los mismos.

10 Después de que la reacción se haya completado, la mezcla de reacción se diluye con un disolvente orgánico, que sea un disolvente no miscible con agua, y la fase orgánica se lava secuencialmente con agua y solución salina saturada. A continuación, el compuesto (I) en el que el grupo R<sup>4</sup> es -CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> se puede obtener por retirada del disolvente. Este compuesto se puede purificar por cromatografía en columna o recristalización, si fuera necesario.

15 Todas las reacciones mencionadas anteriormente se conocen bien, y los reactivos que se usan o las condiciones de reacción que se aplican se pueden establecer fácilmente de acuerdo con libros de texto estándar y los ejemplos mencionados posteriormente. Además, un experto en esta materia puede seleccionar fácilmente otros procedimientos o procedimientos modificados para la obtención del compuesto (I).

### Ejemplos

La presente invención se ilustra con mayor detalle mediante los siguientes Ejemplos.

20 La síntesis de los compuestos intermedios de la presente invención se ilustra en los Ejemplos que se mencionan más adelante. Además, los datos fisicoquímicos y la estructura química de los compuestos intermedios obtenidos en los Ejemplos se resumen en la Tabla que se menciona posteriormente.

Los números de compuesto de los Ejemplos son idénticos a los de la Tabla.

Debe observarse que la presente invención no está limitada por estos Ejemplos de ninguna manera.

#### Ejemplo 1 (a modo de referencia):

##### 25 2-Ciclohexil-5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Una solución mezclada de 39,88 g (0,265 mol) de sal de HCl de ciclohexilhidrazina en 28,57 ml (0,265 mol) de acetoacetato de metilo se calentó durante 1 hora a 120 °C. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió diclorometano a esta mezcla y la mezcla se neutralizó con solución acuosa 2 N de NaOH. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo resultante se trató con hexano para obtener un cristalizado y el cristalizado se recogió por filtración para obtener 33,84 g (71%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 2 (a modo de referencia):

##### 5-Cloro-1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol

35 Una mezcla de 13,5 g (74,9 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 y 13,5 ml de oxiclورو de fósforo se calentó durante 2 horas a 110 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se condensó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida para obtener 9,84 g (66%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 3-1:

##### 40 5-Cloro-1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-carboaldehído

45 A una solución de 9,84 g (49,52 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 2 en 50 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 11,5 ml (123,8 mmol) de oxiclورو de fósforo con refrigeración en hielo, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 1 hora a 80 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se condensó a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución salina saturada y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 10/1) para obtener 8,73 g (76%) del compuesto del título.

#### Ejemplo 3-2:

##### 50 5-Cloro-1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-carboaldehído

Una mezcla de 110 g (0,61 mol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 y 216 ml (2,32 mol) de oxiclورو de fósforo se calentó y se agitó durante 2 horas a 110 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gradualmente a 630 ml de N,N-dimetilformamida enfriada. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y durante 5 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se vertió lentamente en hielo. Se añadió cloroformo a esta mezcla y el pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 4 con solución acuosa 4 N de NaOH (aproximadamente 2,3 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo. La fase orgánica combinada se lavó con agua y solución salina saturada y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/hexano = 1/10 a 1/7) para obtener 100,8 g (73%) del compuesto del título.

**Ejemplo 4 (a modo de referencia):**

2-Ciclopentil-5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se obtuvieron 9,70 g (80%) del compuesto del título de una forma similar al Ejemplo 1 mediante el uso de sal de HCl de ciclopentilhidrazina, en lugar de sal de HCl de ciclohexilhidrazina.

**Ejemplo 5 (a modo de referencia):**

5-Cloro-1-ciclopentil-3-metil-1H-pirazol

Se obtuvieron 4,5 g (81%) del compuesto del título de una forma similar al Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 4, en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 6:**

5-Cloro-1-ciclopentil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Se obtuvieron 4,0 g (79%) del compuesto del título de una forma similar al Ejemplo 3-1 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 5, en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 7 (a modo de referencia):**

2-Cicloheptil-5-metil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se obtuvieron 16,27 g (52%) del compuesto del título de una forma similar al Ejemplo 1 mediante el uso de sal de HCl de cicloheptilhidrazina, en lugar de usando sal de HCl de ciclohexilhidrazina.

**Ejemplo 8 (a modo de referencia):**

5-Cloro-1-cicloheptil-3-metil-1H-pirazol

Se obtuvieron 6,92 g (79%) del compuesto del título de una forma similar al Ejemplo 2 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 7, en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo 1.

**Ejemplo 9:**

5-Cloro-1-cicloheptil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Se obtuvieron 6,47 g (84%) del compuesto del título de una forma similar al Ejemplo 3-1 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 8, en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo 2.

**Ejemplo 10 (a modo de referencia):**

5-Metil-2-tetrahydro-2H-piran-4-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

Se obtuvieron 6,93 g (58%) del compuesto del título de una forma similar al Ejemplo 1 mediante el uso de 4-tetrahidropiraniilhidrazina, en lugar de sal de HCl de ciclohexilhidrazina.

**Ejemplo 11:**

5-Cloro-3-metil-1-tetrahydro-2H-piran-4-il-1H-pirazol-4-carbaldehído

Una solución mezcla de 6,87 g (3,77 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 10 y 14,1 ml (150,8 mmol) de oxiclورو de fósforo se agitó durante 1 hora a 110 °C. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, esta mezcla se añadió gradualmente a 40 ml de N,N-dimetilformamida enfriada en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 3 horas a 90 °C. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió con hielo y se diluyó con acetato de etilo, y el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 4 por adición de solución acuosa 2 N de NaOH. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con

solución salina saturada y a continuación, se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener 4,64 g (54%) del compuesto del título.

**Ejemplo 12 (a modo de referencia):**

5 N'-(Dihidro-2H-piran-3(4H)-iliden)benzohidrazida

A una solución de 3,48 g (34,1 mmol) de tetrahidro-2H-piran-3-ol en 350 ml de diclorometano se añadieron 11,1 g (51,2 mmol) de clorocromato de piridinio, 3,16 g (38,5 mmol) de acetato sódico, y 30 g de tamices moleculares 4A, y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se filtró con Celite® y el filtrado se condensó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo = 2/1) para obtener dihidro-2H-piran-3(4H)-ona como compuesto intermedio.

Una solución mezcla del compuesto intermedio obtenido anteriormente y 4,6 g (34,1 mmol) de benzoilhidrazina en 20 ml de metanol se agitó durante 4 horas a 60 °C. Después se enfrió la mezcla de reacción, se retiró el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1) para obtener 1,75 g (24%) del compuesto del título.

**Ejemplo 13 (a modo de referencia):**

N'-Tetrahidro-2H-piran-3-ilbenzohidrazida

A una solución de 1,64 g (7,51 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 12 en metanol se añadieron 257 mg (6,76 mmol) de borohidruro sódico a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Se retiró el disolvente y el residuo se trató con agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y, a continuación, se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se retiró el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 30/1) para obtener 1,46 g (88%) del compuesto del título.

**Ejemplo 14 (a modo de referencia):**

25 5-Metil-2-tetrahidro-2H-piran-3-il-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona

A una solución de 1,44 g (6,53 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 430 en 10 ml de agua se añadieron 20 ml de HCl conc., y la mezcla se agitó durante 24 horas a 100 °C. Después se enfrió la mezcla de reacción, las sustancias insolubles se retiraron por filtración, y el filtrado se condensó para obtener sal de HCl de 1-(tetrahidro-2H-piran-3-il)hidrazina como compuesto intermedio.

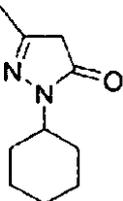
Una mezcla del compuesto intermedio obtenido anteriormente y 705 µl (6,53 mmol) de acetoacetato de metilo se agitó durante 2 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua y acetato de etilo y, a continuación, se neutralizó con solución acuosa 1 M de NaOH. Se retiró disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol = 20/1) para obtener 793 mg (67%) del compuesto del título.

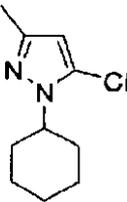
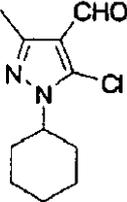
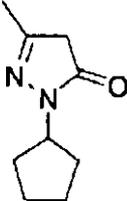
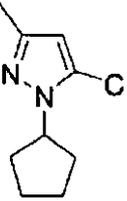
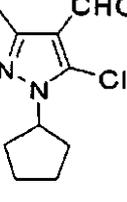
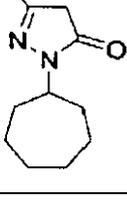
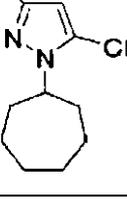
35 **Ejemplo 15:**

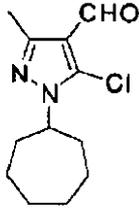
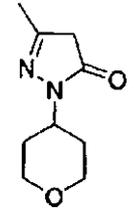
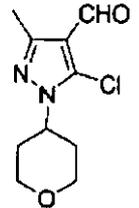
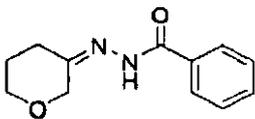
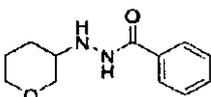
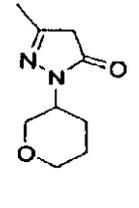
5-Cloro-3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-3-il-1H-piraxzole-4-carboaldehído

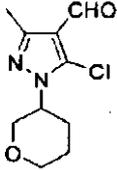
Se obtuvieron 452 mg (47%) del compuesto del título de una forma similar al Ejemplo 11 mediante el uso del compuesto obtenido en el Ejemplo 14, en lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo 10.

En la siguiente Tabla se resumen las estructuras químicas y datos fisicoquímicos de los compuestos obtenidos mediante los Ejemplos mencionados anteriormente.

Ejemplo N°	Estructura química	propiedades p.f.(°C) (disolvente de recrist.)	RMN <sup>1</sup> H	EM (FAB) (M+1) <sup>+</sup>
1		crist. incoloro. 147,6-150,4	CDCl <sub>3</sub> 1,21-1,36 (1H, m), 1,39-1,52 (2H, m), 1,71-1,98 (7H, m), 2,09 (3H, s), 3,20 (2H, s), 3,95-4,02 (1H, m)	181

Ejemplo N°	Estructura química	propiedades p.f.(°C) (disolvente de recrist.)	RMN <sup>1</sup> H	EM (FAB) (M+1) <sup>+</sup>
2		aceite de color pardo pálido	CDCl <sub>3</sub> 1,21-1,47 (3H, m), 1,65-1,75(1 H, m), 1,83-1,95 (6H, m), 2,23 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 5,95 (1H, s)	
3		crist. incoloro 86,0-87,6	CDCl <sub>3</sub> 1,21-1,50 (3H, m), 1,71 -1,79 (1H, m), 1,90-1,98 (6H, m), 2,46 (3H, s), 4,18-4,28 (1H, m), 9,88 (1H, s)	227
4		crist. incoloro 125,1-127,8	CDCl <sub>3</sub> 1,54-1,69 (2H, m), 1,75-1,93 (6H, m), 2,09 (3H, s), 3,19 (2H, s), 4,51- 4,60 (1H, m)	167
5		aceite de color pardo	CDCl <sub>3</sub> 1,60-1,72 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,00-2,10 (4H, m), 2,23 (3H, s), 4,68-4,75 (1H, m), 5,95 (1H, s)	
6		aceite incoloro	CDCl <sub>3</sub> 1,65-1,75 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,14-2,13 (4H, m), 2,45 (3H, s), 4,72-4,80 (1H, m), 9,85 (1H, s)	213
7		crist. de color amarillo pálido 134,0-137,7	CDCl <sub>3</sub> 1,45-1,71 (6H, m), 1,72-1,97 (6H, m), 2,09 (3H, s), 3,16 (2H, s), 4,15- 4,21 (1H, m),	195
8		aceite de color pardo	CDCl <sub>3</sub> 1,48-1,72 (6H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,01-2,11 (2H, m), 2,23 (3H, s), 4,30-4,38 (1H, m), 5,93 (1H, s)	

9		crist. incoloro 75,0-76,3	CDCl <sub>3</sub> 1,50-1,73 (6H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,03-2,14 (2H, m), 2,45 (3H, s), 4,39-4,46 (1H, m), 9,87 (1H, s)	241
10		sólido incoloro	CDCl <sub>3</sub> 1,64-1,73 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,22(2H, s), 3,43-3,52 (2H, m), 4,024,09 (2H, m), 4,23 (1H, tt, J = 11,7 y 4,2 Hz)	183
11		sólido incoloro	CDCl <sub>3</sub> 1,80-1,88 (2H, m), 2,22-2,35 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,50-3,58 (2H, m), 4,09-4,15 (2H, m), 4,48 (1H, tt, J = 11,6 y 4,2 Hz), 9,89 (1H, s)	229
12		sólido viscoso de color pardo rojizo pálido	CDCl <sub>3</sub> 1,89-2,02 (2H, m), 2,49-2,61 (2H, m), 2,76-2,88 (2H, m), 4,21-4,40 (2H, m), 7,40-7,59 (3H, m), 7,71-7,90 (2H, m), 8,70-8,91(1H, m)	219
13		sólido incoloro 127-130,5	CDCl <sub>3</sub> 1,49-1,65 (2H, m), 1,76-1,88 (1 H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 3,05-3,13 (1H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,49-3,58 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,87-3,95 (1H, m), 7,41-7,49 (2H, m), 7,50-7,59 (1H, m), 7,63 (1H, s a), 7,71-7,80 (2H, m)	221
14		sólido de color pardo pálido 170-181	CDCl <sub>3</sub> 1,71-1,81 (2H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,09 (3H, s), 3,20 (2H, s), 3,33-3,42 (1H, m), 3,56 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,84-3,94 (2H, m), 4,15-4,25 (1H, m)	183

15	 <p>The chemical structure shows a tetrahydropyran ring attached to the nitrogen atom of an imidazole ring. The imidazole ring is substituted with a methyl group, a chlorine atom, and a formyl group.</p>	sólido incoloro 124-129	CDCl <sub>3</sub> 1,80-1,90 (2H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,41-3,51 (1 H, m), 3,72 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,94-4,01 (2H, m), 4,39-4,49 (1H, m), 9,89 (1H, s)	229
----	--	----------------------------	--	-----

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto seleccionado entre:

- 5
- 5-Cloro-1-ciclohexil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
  - 5-Cloro-1-ciclopentil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
  - 5-Cloro-1-cicloheptil-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído;
  - 5-Cloro-3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-4-il-1H-pirazol-4-carbaldehído; y
  - 5-Cloro-3-metil-1-tetrahidro-2H-piran-3-il-1H-pirazol-4-carbaldehído.