

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 183**

51 Int. Cl.:

C07D 231/38 (2006.01)

C07D 231/40 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2007 E 07833620 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2059503**

54 Título: **Derivados de aminopirazol, su procedimiento para la preparación, y composición para utilización en la prevención o tratamiento de enfermedades isquémicas que contiene dichos derivados**

30 Prioridad:

27.10.2006 KR 20060105183

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

21.09.2015

73 Titular/es:

**KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL
TECHNOLOGY (100.0%)**

**100, JANG-DONG
YUSEONG-GU, DAEJEON 305-343, KR**

72 Inventor/es:

JUNG, YONG-SAM;

KIM, EUNHEE;

KIM, NAKJEONG;

LEE, YUN-SUK;

SUH, JEEHEE;

SUH, HAEYOUNG;

YI, KYU YANG y

YOO, SUNG-EUN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 546 183 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 aminopirazol, su procedimiento para la preparación, y composición para utilización en la prevención o tratamiento de enfermedades isquémicas que contiene dichos derivados

SECTOR DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de aminopirazol, a un procedimiento para su preparación, y a una composición para utilización en la prevención o tratamiento de enfermedades isquémicas que contiene los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La isquemia significa una reducción en el flujo sanguíneo hacia los órganos, tejidos o una zona de los mismos, provocada por la contracción u oclusión de vasos sanguíneos. Una vez tiene lugar la isquemia, incluso con reperfusión, es seguida de diferentes secuelas que se desarrollan debido a daños producidos en las células nerviosas. Dicha isquemia tiene lugar frecuentemente en enfermedades de las arterias coronarias, enfermedades cardiovasculares, angina de pecho, dolor de cabeza u otros síntomas relativos a los vasos sanguíneos, y conduce a daños irreversibles, es decir, la necrosis de células o tejidos, como etapa final.

Dado que las enfermedades isquémicas tales como el infarto de miocardio, la arritmia o la insuficiencia cardíaca, provocadas por daños celulares y disfunciones durante la reperfusión de la isquemia, tienen una elevada tasa de morbilidad, una elevada tasa de mortalidad y una tasa reducida de curación completa, se han realizado en este sector en los últimos cincuenta años investigaciones básicas y estudios clínicos de manera intensa [Wang, Q. D. y otros, *Cardiovasc. Res.* 55:25-37, 2002]. Especialmente, dado que los daños producidos por reperfusión de isquemia están involucrados en diferentes mecanismos fisiológicos, incluyendo el cambio de metabolismo, respuesta inmune y homeostasis de iones, generación de radicales libres de oxígeno y similares, se han llevado a cabo activamente estudios en diferentes campos relativos a moduladores inmunes, supresores de la muerte celular, moduladores de canal iónico, etc. [Hearse, D. J. y otros, *Mol. Cell. Biochem.* 186:177-184, 1998]. Basándose en dichas investigaciones mecanísticas, se han desarrollado una serie de operaciones terapéuticas y quirúrgicas enfocadas a nuevos lugares de acción hasta el momento, pero la técnica para la protección de cardiomiocitos contra daños producidos por reperfusión de isquemia no ha sido comercializada hasta el momento. Por lo tanto, existe la necesidad de un agente para prevenir y tratar enfermedades cardíacas isquémicas o un agente protector cardíaco, que pueda retrasar el avance de los daños isquémicos de los cardiomiocitos y reducir los daños inducidos por reperfusión.

Además, ha resultado evidente que, si la isquemia desaparece por la recuperación del flujo sanguíneo, se acelera la generación de especies de oxígeno reactivo (ROS), lo que provoca una notable disminución de glutatión y conduce a enfermedades más graves. Se observan enfermedades similares cuando el flujo sanguíneo se interrumpe o se recupera durante cirugía de trasplantes de diferentes tipos de órganos, tales como corazón, hígado, pulmón, páncreas, o vasos sanguíneos, y consistirá también en un problema en la incisión y retirada de un órgano. Se detectan oxígeno reactivo y radicales libres reactivos que se supone que provocan enfermedades en el citoplasma y orgánulos de células consistentes en tejidos, especialmente en ATP productora de mitocondrias como fuente principal de energía de una célula. En los mitocondrias se observa que las moléculas reactivas antes mencionadas se liberan principalmente a través de la cadena respiratoria, y su concentración aumenta significativamente durante la reperfusión de isquemia.

A este respecto, dado que la isquemia conduce a la muerte celular o la necrosis de las células, y específicamente la muerte celular que tiene lugar después de la reperfusión es una causa principal de daños en los tejidos, la muerte celular isquémica es una causa de diferentes enfermedades isquémicas, incluyendo isquemia cerebral, isquemia cardíaca, enfermedad cardiovascular diabética, insuficiencia cardíaca, hipertrofia de miocardio, isquemia de retina, colitis isquémica y fallo renal isquémico agudo.

En la isquemia cerebral, el agotamiento de una fuente de energía debido a la reducción de suministro sanguíneo induce la muerte celular isquémica. Entonces, la muerte celular isquémica activa un receptor de membrana celular de manera excesiva, lo que es seguido por varias alteraciones bioquímicas, incluyendo la acumulación de ácido glutámico y calcio respectivamente fuera y dentro de las células, y daño de lípidos, proteínas y ácido nucléico, y ello conduce finalmente a daños en los tejidos cerebrales [Liu, P. K., *J. Biomed. Sci.* 10:4-13, 2003; Lipton, P., *Physiol. Rev.* 79:1431-1568, 1999; and Renolleau, S. y otros, *Stroke* 29:1454-1460, 1998].

En caso de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y arritmia como enfermedades cardíacas isquémicas, se ha informado que tiene lugar muerte celular isquémica por activación de enzimas de lípidos que desencadenan daños de membranas celulares, cambios de pH y transporte de calcio [Ferrari, R. *Rev. Port. Cardiol.* 5:7-20, 2000; Webster, K. A. y otros, *J. Clin. Invest.* 104:239-252, 1999; Katz, A. M. y otros, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2:11-20, 1985; y Vandeplassche, G. y otros, *Basic Res. Cardiol.* 85:384-391, 1990]. En la isquemia de la retina, se ha sabido que la muerte celular de las células de la retina mediada por glutamato tiene que ver con la muerte celular isquémica

[Napper, G. A. y otros, *Vis. Neurosci.* 16:149-158, 1999]. Un suministro insuficiente de sangre al colon provoca muerte celular isquémica, y entonces, daños oclusivos de arterias debido a necrosis celular y a trastornos hemodinámicos que conducen a colitis isquémica como una enfermedad isquémica [Saegesser, F. y otros, *Pathobiol. Annu.* 9:303-337, 1979].

Entre tanto, se ha llegado al conocimiento de que la minociclina, que es uno de los antibióticos de tetraciclina que inhiben la muerte celular isquémica, es efectiva en enfermedades isquémicas tales como infarto cerebral [Yrjanheikki, J. y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96:13496-13500, 1999], infarto de miocardio [Scarabelli, T. M. y otros, *J. Am. Coll. Cardiol.* 43:865-874, 2004] y fallo renal isquémico agudo [Wang, J. y otros, *J. Biol. Chem.* 279:19948-19954, 2004], de lo que se puede deducir que la muerte celular isquémica es una causa de las enfermedades mencionadas.

Además, se ha sabido que los daños o muerte celular de las células nerviosas, inducidos por isquemia, es una causa principal de varias enfermedades nerviosas, tales como infarto cerebral, trauma de la cabeza, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hipoxia neonatal, glaucoma o neuropatía diabética [G. J. Zoppo y otros, *Drugs* 54, 9 (1997); I. Sziraki y otros, *Neurosci.* 85, 1101 (1998)].

El documento WO 2005/056532 A1 da a conocer compuestos de indazol y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos así como la utilización de los compuestos para la preparación de un medicamento contra desórdenes relacionados con el receptor BRS-3.

Basándose en intensas investigaciones sobre el desarrollo de compuestos que tienen efecto farmacológico sobre las enfermedades isquémicas mencionadas, los presentes inventores han completado la presente invención, confirmando que nuevos derivados de aminopirazol inhiben la muerte celular isquémica, y por lo tanto, pueden ser utilizados como agente para prevenir y tratar enfermedades isquémicas tales como isquemia cerebral, isquemia cardíaca, enfermedad cardiovascular diabética, insuficiencia cardíaca, hipertrofia de miocardio, isquemia de retina, colitis isquémica, fallo renal isquémico agudo, infarto cerebral, trauma de la cabeza, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hipoxia neonatal, glaucoma y neuropatía diabética, que son mediados por muerte celular isquémica y como agente para la protección de órganos.

RESUMEN DE LA INVENCION

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención dar a conocer nuevos derivados de aminopirazol y un procedimiento para su preparación.

Es otro objetivo de la presente invención dar a conocer una composición para prevenir y tratar enfermedades isquémicas que contienen los derivados de aminopirazol.

Es otro objetivo de la presente invención dar a conocer una composición para proteger órganos que contienen los derivados de aminopirazol.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

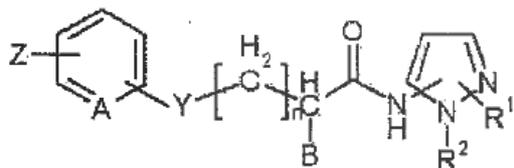
Los anteriores y otros objetivos y características de la presente invención quedarán evidentes de la siguiente descripción de la invención, cuando se consideran conjuntamente con el siguiente dibujo adjunto:

La figura 1 muestra los datos experimentales de que la inhibición de muerte celular isquémica inducida por hipoxemia por medio de los derivados de aminopirazol de la presente invención se determinó como grado de muerte celular.

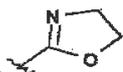
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

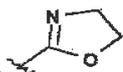
La presente invención se refiere a derivados de aminopirazol representados por la siguiente fórmula 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

<Fórmula 1>



en la que



R¹ es -CO₂R³, -CH₂OR³, -CONR³R⁴ o , en la que R³ y R⁴ son, independientemente uno de otro, H, o un C₁-C₆ alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica;

R² es -(CH₂)_mAr, en la que m es un entero comprendido entre 1 y 3, Ar es fenilo, o bien C₁-C₃ alquilo o fenilo sustituido por halógeno;

5 B es H, fenilo, o C₁-C₃ alquilo o fenilo sustituido por halógeno;

n es un entero de 0 a 2;

Y es S, O, C, SO, SO₂ o NR³R⁴ en la que R³ y R⁴ son, independientemente uno de otro, H, o C₁-C₆ alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica;

Z es H, halógeno, OCH₃, NO₂, NH₂, o C₁-C₃ alquilo de cadena recta o ramificada; y

10 A es CH o N.

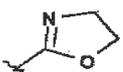
De acuerdo con el otro objetivo mencionado, la presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de los derivados de aminopirazol.

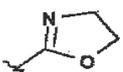
15 De acuerdo con dicho otro objetivo mencionado, la presente invención da a conocer una composición para la utilización en la prevención o tratamiento de enfermedades isquémicas que contiene los derivados de aminopirazol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 De acuerdo con el otro objetivo mencionado, la presente invención da a conocer una composición para su utilización en la protección de órganos que contiene los derivados de aminopirazol o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención está dirigida a derivados de aminopirazol, un procedimiento para su preparación y a una composición a utilizar en la prevención o tratamiento de enfermedades isquémicas que contiene los mismos.

25 En la fórmula 1, preferentemente,



R¹ es -CO₂R³, -CH₂OR³, -CONR³R⁴ o , en la que R³ y R⁴ son, independientemente uno de otro, H, metilo o etilo;

R² es -(CH₂)_mAr, en la que m es un entero comprendido entre 1 y 3, Ar es fenilo, o bien C₁-C₃ alquilo o fenilo sustituido por halógeno;

30 B es H, fenilo, o C₁-C₃ alquilo o fenilo sustituido por halógeno;

n es un entero de 0 o 1;

Y es S, O, C, SO, SO₂ o NR³R⁴ en la que R³ y R⁴ son, independientemente uno de otro, H, o C₁-C₆ alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica;

Z es H, halógeno, OCH₃, NO₂, NH₂, o C₁-C₃ alquilo de cadena recta o ramificada; y

35 A es CH o N.

Los derivados de aminopirazol de la presente invención pueden encontrarse no solamente en forma de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, sino también en forma de solvatos, hidratos, y enantiómeros de los mismos que se pueden producir a partir de ellos.

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los derivados de aminopirazol de la presente invención incluyen sales por adición de ácido, preparadas a partir de ácidos libres farmacéuticamente aceptables. Los ácidos libres pueden ser inorgánicos u orgánicos. Se incluyen entre los ejemplos de ácidos orgánicos el ácido cítrico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido metano sulfónico, ácido acético, ácido glicólico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido 4-toluensulfónico, ácido galacturónico, ácido embónico, ácido glutámico y ácido aspártico. Además, se pueden utilizar como ácidos inorgánicos, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, o ácido fosfórico, preferentemente, ácido metanosulfónico y ácido clorhídrico.

50 Las sales por adición de ácido de acuerdo con la presente invención se pueden preparar utilizando un procedimiento convencional, por ejemplo, disolviendo los derivados de aminopirazol de la fórmula 1 en un disolvente orgánico miscible en agua, tal como acetona, metanol, etanol y acetonitrilo, añadiendo un exceso de un ácido orgánico o de una solución de ácido inorgánico acuosa a efectos de precipitar o cristalizar sales, evaporar disolvente o exceso de ácidos de la mezcla resultante y secando o filtrando por succión las sales precipitadas.

55 Se indican a continuación ejemplos de derivados de aminopirazol más preferibles de acuerdo con la presente invención, y las respectivas fórmulas estructurales se enumeran en la siguiente tabla 1:

- | | |
|-------|--|
| 1) | metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico; |
| 2) | metil éster del ácido 4-[2-(fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico; |
| 60 3) | metil éster del ácido 4-[2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico; |
| 4) | metil éster del ácido 4-[2-(4-nitro-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico; |
| 5) | metil éster del ácido 4-[2-(2-amino-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico; |

- 6) metil éster del ácido 4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 7) metil éster del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 8) metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 9) metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfonil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 5 10) metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfonil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 11) metil éster del ácido 4-[2-(3,4-dimetil-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 12) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-benzil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 13) metil éster del ácido 4-[2-fenilsulfanilacetilamino]-1-benzil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 14) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 10 15) metil éster del ácido 4-[2-fenilsulfanilacetilamino]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 16) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-2-fenetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 17) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico;
- 18) metil éster del ácido 4-[3-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 19) etil éster del ácido 5-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 20) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-2-fenil-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 21) metil éster del ácido 5-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 22) metil éster del ácido 1-metil-5-(2-fenilsulfanil-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 23) ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 24) 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-[3-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-fenetil-1H-pirazol-4-il]-acetamida;
- 20 25) amida del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 26) 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-(3-hidroximetil-1-fenetil-1H-pirazol-4-il)-acetamida;
- 27) metil éster del ácido 4-[3-fenil-propionilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 28) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenoxi)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 29) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilamino)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico; y
- 25 30) 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-(3-metoximetil-1-fenetil-1H-pirazol-4-il)-acetamida

<Tabla 1>

1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

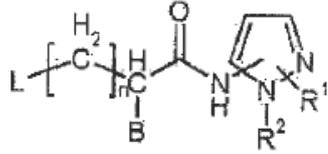
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

Asimismo, la presente invención da a conocer un procedimiento para la preparación de derivados de aminopirazol de la anteriormente indicada fórmula 1.

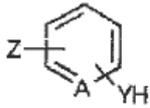
5

Los derivados de aminopirazol de la presente invención, representados por la siguiente fórmula 1, se pueden preparar haciendo reaccionar derivados de aminopirazol de fórmula 2 con los compuestos de fórmula 3.

<Fórmula 2>

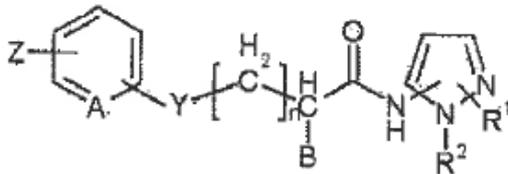


<Fórmula 3>



5

<Fórmula 1>



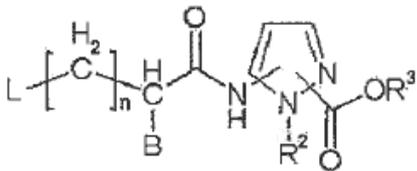
en la que

10 R^1 , R^2 , B, n, Y, Z y A son los definidos en la fórmula 1, y L es un grupo cedente.

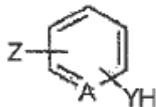
En la fórmula 1, cuando R^1 es un éster, los derivados de aminopirazol de fórmula 1a pueden ser producidos a través de una reacción de sustitución nucleofílica por reacción del compuesto de fórmula 2a que tiene un grupo cedente L con el compuesto de fórmula 3 tal como se indica a continuación:

15

<Fórmula 2a>

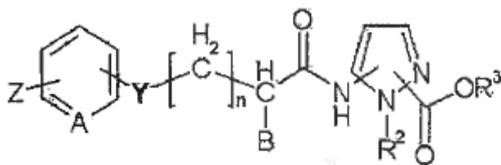


<Fórmula 3>



20

<Fórmula 1a>



en la que

25

R^2 , Z, n, A y B son los definidos en la fórmula 1, Y es S, O o NR^3R^4 , R^3 es H, o C_1 - C_2 alquilo de cadena recta, y L como grupo cedente es un grupo haluro, mesilato o tosionato.

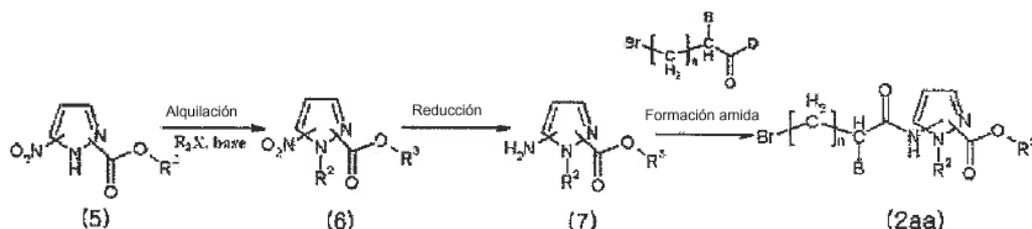
30

En esta reacción puede ser utilizada una base orgánica en una cantidad equivalente o en exceso, piridina, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno (DBU), o NaOH, Na_2CO_3 , K_2CO_3 o Cs_2CO_3 y similares.

Para la reacción, se pueden utilizar disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido y similares, como disolvente solo o en combinación. La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

5 Entretanto, el compuesto de fórmula 2aa (es decir, el compuesto que tiene Br como L en la fórmula 2a) se puede preparar a partir de alquil éster del ácido nitro-pirazol-carboxílico de fórmula 5 como material inicial, que se puede conseguir comercialmente o se puede preparar por un procedimiento convencional, mediante alquilación, reducción y formación de amida, tal como se ha mostrado en el esquema 1.

10 <Esquema 1>



15 en el que

R^2 , R^3 , n y B son los definidos en la fórmula 1a; D es OH, Br o Cl; y X es halógeno.

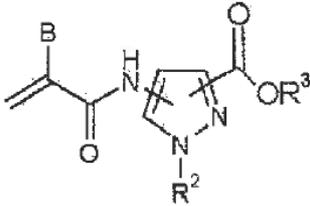
20 En la alquilación del esquema 1, el compuesto de fórmula 6 puede ser preparado haciendo reaccionar el compuesto R_2X que tiene alquilo, fenetilo o bencilo y halógeno con el alquil éster del ácido nitro-pirazol-carboxílico de fórmula 5 en presencia de una base. La base adecuada para esta reacción puede ser una cantidad equivalente o en exceso de una base inorgánica tal como hidruro sódico, t-butóxido potásico, metóxido sódico, K_2CO_3 , NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Na_2CO_3 , $BaCO_3$ y Cs_2CO_3 . Además, los disolventes basados en éter, tales como tetrahidrofurano, dioxano, 1,2-dimetoxietano, DMF, dimetilsulfóxido y similares se pueden utilizar como disolvente solo o en combinación. La reacción se puede conducir a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

30 En la reducción del esquema 1, el compuesto de fórmula 7 puede ser preparado por hidrogenación del compuesto de fórmula 6 con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador paladio (Pd/C) o níquel de Raney, o reaccionando el mismo con hidratos de hidracina y níquel de Raney, $SnCl_2 \cdot HCl$ o $Fe \cdot HCl$ y similares en un disolvente alcohólico tal como metanol. En esta etapa, el agente reductor puede ser utilizado en una cantidad equivalente o en exceso, y la temperatura de reacción puede estar comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

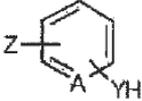
35 En la formación de amida del esquema 1, cuando D es bromuro (Br) o cloruro (Cl), el compuesto de amida de la fórmula 2aa puede ser preparado a partir del compuesto de fórmula 7 en presencia de una base. La base y las condiciones de la reacción son las mismas que en la reacción de sustitución para la preparación del compuesto de fórmula 1a. Cuando D es un grupo hidroxilo, el compuesto de amida de la fórmula 2aa se puede preparar utilizando un agente de condensación tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) o 1,1-carbonildiimidazol (CDI). Para esta reacción, se pueden utilizar como disolventes diclorometano, cloroforno, tetrahidrofurano, DMF y similares, y la temperatura de la reacción puede estar comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

45 Al mismo tiempo, se pueden preparar también los derivados de aminopirazol de la fórmula 1a, en la que n es 1 (es decir, los derivados de aminopirazol de la fórmula 1aa) por reacción de adición 1,4 con el compuesto de fórmula 4 que tiene un doble enlace y una cantidad equivalente o en exceso del compuesto de fórmula 3. Las bases y las condiciones de reacción son las mismas que en la preparación del compuesto de fórmula 1a.

<Fórmula 4>

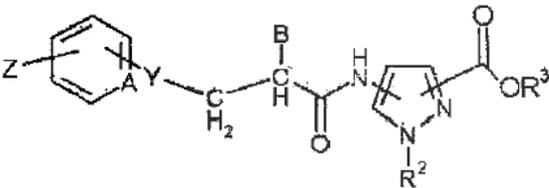


<Fórmula 3>



5

<Fórmula 1aa>



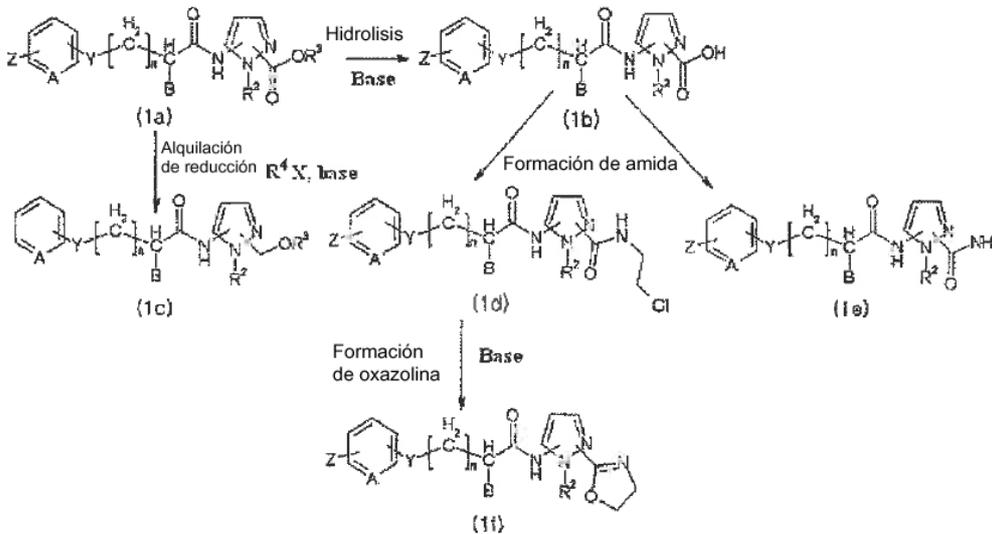
10 en las que

R², R³, Y, Z, A y B son los definidos en la fórmula 1a.

15 El compuesto de la fórmula 4 puede ser preparado haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 2a, en el que n es 1 con una cantidad equivalente o en exceso de una base para eliminar el grupo cedente L del compuesto de fórmula 2a, o mediante una reacción de formación de amida del compuesto de fórmula 7, tal como se ha mostrado en el anterior esquema 1 y haluro de acrililo.

20 Además, se pueden preparar varios derivados de aminopirazol por modificación del grupo éster de los derivados de aminopirazol de fórmula 1a, tal como se muestra en el siguiente esquema 2.

<Esquema 2>



25 en las que

R², R³, Y, Z, A y B son los definidos en la fórmula 1a; R⁴ es un grupo C₁-C₄ alquilo de cadena recta o ramificada, y X es halógeno.

Tal como se ha mostrado en el anterior esquema 2, los derivados de ácido carboxílico de fórmula 1b pueden ser preparados por hidrólisis del grupo éster de los derivados aminopirazol de fórmula 1a con una base. Se pueden utilizar como disolvente de la reacción, solo o en combinación, un disolvente alcohólico tal como metanol o un disolvente basado en éter tal como tetrahidrofurano o dioxano. Como base, se puede utilizar hidróxido sódico o hidróxido potásico en 1 a 5 equivalentes. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

Además, tal como se ha mostrado en el anterior esquema 2 que se ha mostrado, la reacción de reducción puede ser llevada a cabo por reducción del grupo éster de los derivados de aminopirazol de fórmula 1 a grupo alcohol, y reduciendo a continuación el compuesto alcohol con un compuesto halógeno que tiene un grupo C₁-C₄ alquilo de cadena recta o ramificada para producir los derivados de aminopirazol de fórmula 1c. Preferentemente, se puede utilizar borohidruro sódico en el disolvente alcohólico tal como metanol o borohidruro de litio en tetrahidrofurano como disolvente para conseguir derivados del alcohol. Estos agentes reductores pueden ser utilizados en una cantidad equivalente o en exceso, y la temperatura de la reacción puede ser comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

En la alquilación, se pueden utilizar bases inorgánicas tales como hidruro sódico, t-butóxido potásico, metóxido sódico, K₂CO₃, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Na₂CO₃, BaCO₃, Cs₂CO₃ y similares en una cantidad equivalente o en exceso. Los disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano, DMF o dimetilsulfóxido se pueden utilizar como disolventes de reacción solos o en combinación. La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

En la reacción de formación de amida del esquema 2 anteriormente indicado, los derivados de aminopirazol de fórmula 1d se pueden preparar haciendo reaccionar los derivados de ácido carboxílico de fórmula 1b con un agente de condensación tal como DCC, DIC, EDC y CDI, y haciendo reaccionar a continuación el clorohidrato de 2-cloroetilamina resultante con una cantidad en exceso de una base. Además, los derivados de aminopirazol de fórmula 1e pueden ser preparados haciendo reaccionar el compuesto de fórmula 1b con una cantidad en exceso de una solución acuosa de amoníaco. Se pueden utilizar como disolventes de reacción solos o en combinación, disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y 1,2-dimetoxietano, DMF o dimetilsulfóxido. La base puede ser utilizada en una cantidad equivalente o en exceso, y la temperatura de reacción puede ser comprendida entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

Asimismo, en el esquema 2, los derivados de aminopirazol de fórmula 1d pueden ser sometidos a una reacción de heterociclización de oxazolidina en presencia de una base para producir los derivados de aminopirazol de la fórmula 1f. Como base, se puede utilizar DBU, y se pueden utilizar tetrahidrofurano, benceno o tolueno como disolvente. La temperatura de reacción puede estar comprendida entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente utilizado.

Entretanto, la presente invención da a conocer una composición a utilizar en la prevención o tratamiento de enfermedades isquémicas, y para utilización en la protección de órganos, que contiene los derivados de aminopirazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los derivados de aminopirazol de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la composición farmacéutica que contiene los mismos se pueden administrar clínicamente en formas orales o no orales. Usualmente se formulan en combinación con un diluyente o excipiente, tal como una carga, un agente espesante, un agente de unión, un agente humectante, un desintegrante o un tensoactivo, etc.

Se pueden preparar agentes sólidos destinados a administración oral mezclando, como mínimo, un derivado de aminopirazol de la presente invención con, como mínimo, un excipiente tal como almidón, carbonato cálcico, sacarosa, lactosa o gelatina. Además, se puede añadir también un lubricante tal como estearato magnésico, talco y similares.

Los agentes líquidos destinados a administración oral comprenden suspensiones, soluciones de utilización interna, emulsiones, jarabes y similares. Además de un simple diluyente tal como agua o parafina líquida, se pueden utilizar varios excipientes tales como agentes humectantes, agentes edulcorantes, aromáticos, conservantes y similares, en los agentes líquidos para la administración oral del compuesto de la presente invención.

Asimismo, el compuesto de la presente invención puede ser administrado mediante una ruta no oral. Para ello, se pueden utilizar soluciones acuosas estériles, disolventes no acuosos, suspensiones, emulsiones, liofilicos, supositorios y similares. Pueden ser adecuados para disolventes no acuosos y suspensiones, aceite vegetal inyectable, tal como propilenglicol, polietilenglicol, o aceite de oliva y un éster tal como etil olato. Los materiales básicos de supositorios incluyen witepsol, macrogol, tween 61, papel de cacao ("cacao paper"), papel laurina ("laurin paper"), glicerol y gelatina.

Dependiendo de las condiciones de los pacientes, incluyendo edad, peso corporal, sexo, ruta de administración, estado de salud y severidad de la enfermedad, pueden variar la dosis de administración de los derivados de aminopirazol de la presente invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y la composición farmacéutica que los contiene para los humanos. De manera típica, el compuesto de la presente invención es administrado con una dosis de 0,1 a 1.000 mg al día para un adulto con un peso de 70 kg, y preferentemente con una dosis de 1 a 500 mg al día. El compuesto puede ser administrado en una dosis única o dosis divididas por día.

En la presente invención se describe además particularmente por los ejemplos siguientes que se aportan a efectos ilustrativos, pero que no deben ser considerados como límite para la presente invención.

Los ejemplos 14, 15, 17, 21, y 22 no se encuentran dentro del alcance de las presentes reivindicaciones y se dan a conocer solamente en esta descripción como ejemplos de referencia.

En la presente invención, se confirmaron las estructuras moleculares de los compuestos mediante espectroscopia de infrarrojos, espectroscopia NMR, espectroscopia de masas, cromatografía líquida, cristalografía por rayos X, espectroscopia de rotación óptica, o análisis elemental para comparar los valores calculados de los elementos representativos con los valores experimentalmente observados de los mismos.

Ejemplo de preparación 1: metil éster del ácido 4-nitro-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

430 mg (2,5 mM) de metil éster del ácido carboxílico 4-nitro-1-fenetil-1H-pirazol-3 se disolvieron en 4 ml de N,N-dimetilformamida, a los que se añadieron gota a gota 0,41 ml (3 mM) de (2-bromoetil)benceno y 1,6 g (5,0 mM) de carbonato de cesio, y la mezcla fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo= 5:1), obteniendo 506 mg (65,5%) del compuesto del título, y 218 mg (31,2%) del compuesto del ejemplo de preparación 10.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,20(t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,99(s, 3H), 4,39(t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,03~7,08(m, 2H), 7,21~7,35(m, 3H), 7,78(s, 1H).

Ejemplo de preparación 2: metil éster del ácido 4-amino-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 27,9 g (101,1 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 1 en 150 ml de metanol, a los que se añadió gota a gota 2,8 g de paladio/carbón al 10%, y la mezcla resultante fue agitada en hidrógeno a una presión de 40 atm durante 30 minutos. Después de haber terminado la reacción, la solución de reacción resultante fue filtrada a través de celite, y destilada a presión reducida, obteniendo 23,3 g (94,2%) del compuesto del título.

^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 2,92(t, 2H), 3,68(s, 3H), 4,16 (t, 2H), 6,99~7,16(m, 6H).

Ejemplo de preparación 3: metil éster del ácido 4-(2-bromoacetilamino)-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 23,3 g (95,1 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 2 en 150 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadieron gota a gota 9,1 ml (114,0 mM, 1,2 eq) de acetil bromuro de bromo y 20,0 ml (142,7 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y a continuación, se destiló a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 3: 1), obteniendo 28,2 g (81,3%) del compuesto del título.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,17(t, 2H), 4,01(s, 5H), 4,36(t, 2H), 7,12(d, 2H), 7,15(m, 3H), 8,10(s, 1H), 9,95(br, NH).
Masa: 366(M^+)

Ejemplo de preparación 4: metil éster del ácido 4-nitro-1-benzil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 82 mg (0,48 mM) de metil éster del ácido carboxílico 4-nitro-1H-pirazol-3 en 2 ml de N,N-dimetilformamida, a los que se añadieron gota a gota 63 μl (0,53 mM) de (2-bromometil)benceno y 313 mg (0,96 mM) de carbonato de cesio, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 6: 1), obteniendo 81 mg (65%) del compuesto del título y 20 mg (17%) del compuesto 2-bencilo.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 4,00(s, 3H), 5,34 (s, 2H), 7,30(m, 2H), 7,41(m, 3H), 8,00(s, 1H).
Masa: 261(M^+)

Ejemplo de preparación 5: metil éster del ácido 4-amino-1-benzil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 335 mg (1,28 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 4 en 5 ml de metanol, a los que se añadió níquel de Raney, y la mezcla resultante fue agitada en hidrógeno a una presión de 30 atm durante 2,5 horas. Después de terminar la reacción, la solución de reacción resultante fue filtrada a través de celite, y destilada a presión reducida, obteniendo 294 mg (99%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,85(s, 3H), 5,21(s, 2H), 7,15(s, 3H), 7,26(s, 3H).

Ejemplo de preparación 6: metil éster del ácido 4-(2-bromoacetilamino)-1-benzil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 130 mg (0,56 mM) del compuesto obteniendo en el ejemplo de preparación 5 en 3 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadieron gota a gota 59 μl (0,67 mM) de acetilbromuro de bromo y 0,12 ml (0,84 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 2: 1), obteniendo 140 mg (71%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4,00(s, 5H), 5,30 (s, 2H), 7,25(m, 2H), 7,32(m, 3H), 8,17(s, 1H), 9,97(br, NH).
Masa: 351(Br79⁺), 353(Br81)

Ejemplo de preparación 7: metil éster del ácido 4-nitro-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 340 mg (1,99 mM) de metil éster del ácido carboxílico 4-nitro-1H-pirazol-3 en 4 ml de N,N-dimetilformamida, a los que se añadió gota a gota 0,33 ml (2,19 mM) de yodometano y 1,3 g (3,98 mM) de carbonato de cesio, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 2: 1), obteniendo 195 mg (53%) del compuesto del título, y 110 mg (30%) del compuesto del ejemplo de preparación 13.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4,00(s, 3H), 4,02(s, 3H), 8,15(s, 1H).
Masa: 185(M⁺)

Ejemplo de preparación 8: metil éster del ácido 4-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 240 mg (1,30 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 7 en 5 ml de metanol, a los que se añadió gota a gota 24 mg de paladio/carbón vegetal al 10%, y la mezcla resultante fue agitada a presión de hidrógeno de 40 atm durante 30 minutos. Después de terminar la reacción, la solución de reacción resultante fue filtrada a través de celite, y destilada a presión reducida, obteniendo 191 mg (95%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,86(s, 3H), 3,92(s, 3H), 6,91(s, 1H).
Masa: 155(M⁺)

Ejemplo de preparación 9: metil éster del ácido 4-(2-bromoacetilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 160 mg (1,03 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 8 en 3 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,11 ml (1,24 mM) de acetilbromuro de bromo y 0,22 ml (1,55 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 1: 1), obteniendo 100 mg (69%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,79(s, 3H), 3,99(s, 3H), 4,03(s, 2H), 8,20(s, 1H), 9,95(br, NH).
Masa: 275(Br79⁺), 277(Br81)

Ejemplo de preparación 10: metil éster del ácido 4-nitro-2-fenil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 430 mg (2,5 mM) de metil éster del ácido carboxílico 4-nitro-1H-pirazol-3 en 4 ml de N,N-dimetilformamida, a los que se añadió gota a gota 0,41 ml (3 mM) de (2-bromoetil)benzoceno y 1,6 g (5,0 mM) de carbonato de cesio, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La

capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 5: 1), obteniendo 218 mg (31,2%) del compuesto del título y 506 mg (65,5%) del compuesto del ejemplo de preparación 1.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,13(t, $J= 7,1$ Hz, 2H), 3,82(s, 3H), 4,52(t, $J= 7,1$ Hz, 2H), 7,00~7,05(m, 2H), 7,22~7,64(m, 3H), 8,05(s, 1H).

Ejemplo de preparación 11: metil éster del ácido 4-amino-2-fenetil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 51 mg (0,19 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 10 en 1 ml de metanol, a los que se añadió 5 mg de paladio/carbón vegetal al 10%, y la mezcla resultante fue agitada en hidrógeno a una presión de 40 atm durante 5 horas. Después de terminar la reacción, la solución de reacción resultante fue filtrada a través de celite, y destilada a presión reducida, obteniendo 36 mg (80,0%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,05 (t, $J= 6,9$ Hz, 2H), 3,89(s, 3H), 4,10(brs, 2H), 4,61(t, $J= 6,9$ Hz, 2H), 7,10(s, 1H), 7,18~7,31(m, 5H).

Ejemplo de preparación 12: metil éster del ácido 4-(2-bromoacetilamino)-2-fenetil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 82 mg (0,3 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 11 en 1 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,04 ml (0,4 mM, 1,2 eq) de acetilbromuro de bromo y 0,07 ml (0,5 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo = 3: 1), obteniendo 88 mg (73,3%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,09 (t, $J= 7,2$ Hz, 2H), 3,95(s, 3H), 4,04(s, 2H), 4,72(t, $J= 7,2$ Hz, 2H), 7,13~7,31(m, 5H), 8,31(s, 1H), 9,74(brs, 1H).

Ejemplo de preparación 13: metil éster del ácido 4-nitro-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 340 mg (1,99 mM) de metil éster del ácido carboxílico 4-nitro-1H-pirazol-3-en 4 ml de N,N-dimetilformamida, a los que se añadió gota a gota 0,33 ml (2,19 mM) de yodometano y 1,3 g (3,98 mM) de carbonato de cesio, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 110 mg (30%) del compuesto del título y 195 mg (53%) del compuesto del ejemplo de preparación 7.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4,03(s, 3H), 4,04(s, 3H), 8,03(s, 1H).

Ejemplo de preparación 14: metil éster del ácido 4-amino-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 127 mg (0,69 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 13 en 3 ml de metanol, a los que se añadió paladio/carbón vegetal al 10%, y la mezcla resultante fue agitada en hidrógeno a una presión en 40 atm durante 2 horas. Después de terminar la reacción, la solución de reacción resultante fue filtrada a través de celite, y destilada a presión reducida, obteniendo 43 mg (41%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,92(s, 3H), 4,04(s, 3H), 4,09(br, NH2), 7,08(s, 1H).
Masa: 155(M^+)

Ejemplo de preparación 15: metil éster del ácido 4-(2-bromoacetilamino)-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 42 mg (0,27 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 14 en 1 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 28 μl (0,32 mM) de acetilbromuro de bromo y 57 μl (0,41 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 36 mg (85%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4,03(s, 3H), 4,11(s, 3H), 4,05(s, 2H), 8,37(s, 1H), 10,01(br, NH).

Ejemplo de preparación 16: metil éster del ácido: 4-(3-bromopropionilamino)-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvió ácido 3-bromopropiónico en 50 ml de tetrahidrofurano, al que se añadió 1,64 ml (10,6 mM) de diisopropilcarbodiimida, y la mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos. A continuación, se añadieron gota a gota 1,3 g (5,3 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 2 al mismo, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 3: 1), obteniendo 1.95 g (96%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,03(t, 2H), 3,70(t, 2H), 3,98(s,3H), 4,39(t, 2H), 7,15(d, 2H), 7,21~7,32(m, 3H), 8,16(s, 1H), 9,09(br, NH).

Ejemplo de preparación 17: metil éster del ácido 4-acriloilamino-1-fenetil-1H-pirazol-3--carboxílico

Se disolvieron 1,95 g (5,13 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 16 en 15 ml de diclorometano, a los que se añadió gota a gota 1,08 ml (12,82 mM, 2,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida, obteniendo 1,12 g (72%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,22(t, 2H), 3,99(s, 3H), 4,40(t, 2H), 5,80(t, 1H), 6,23~6,43(m, 2H), 7,15(d, 2H), 7,20~7,32(m, 3H), 8,20(s, 1H), 9,14(br, NH).

Ejemplo de preparación 18: etil éster del ácido 5-amino-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 200 mg (1,3 mM) de etil éster del ácido carboxílico 3-amino-1H-pirazol-3 en 3 ml de N,N-dimetilformamida, a los que se añadió gota a gota 0,21 ml (1,6 mM, 1,2 eq) de 2-bromoetilbenceno y 840 mg (2,6 mM, 2,0 eq) de carbonato de cesio, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=4: 1), obteniendo 117 mg (35,0%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1,30(t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,14(t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,10(t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,23(t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,64(brs, 2H), 7,08~7,11(m, 2H), 7,21~7,32(m, 3H), 7,38(s, 1H).

Ejemplo de preparación 19: etil éster del ácido 5-(2-bromo-3-acetilamino)-1-fenetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvieron 80 mg (0,3 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 18 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,03 ml (0,4 mM, 1,3 eq) de acetilbromuro de bromo y 0,06 ml (0,4 mM, 1,3 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 1: 1), obteniendo 110 mg (94,0%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1,28~1,36(m, 3H), 3,19 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,07(s,2H), 4,25~4,36(m, 4H), 7,09(d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,21~7,32(m, 3H), 7,50(s, 1H), 10,12(brs, 1H).

Ejemplo de preparación 20: metil éster del ácido 4-(2-bromo-2-fenil-acetilamino)-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 264 mg (1,23 mM) de ácido 2-bromofenilacético en 4 ml de diclorometano, a los que se añadió 0,19 ml (1,23 mM) de diisopropilcarbodiimida, y la mezcla resultante fue agitada durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 200 mg (0,82 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 2 gota a gota al mismo, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 280 mg (77%) del compuesto del título.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,15(t, 2H), 4,00(s, 3H), 4,34(t,2H), 5,54(s, 1H), 7,12(d, 2H),7,23~7,31(m, 3H), 7,35(m, 3H), 7,50(dd, 2H), 8,12(s, 1H), 10,08(s, NH).
Masa (m/e, M^+): 441, 443

5 **Ejemplo de preparación 21: metil éster del ácido carboxílico 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-3**

Se disolvieron 500 mg (2,93 mM) de metil éster del ácido carboxílico 5-nitro-1H-pirazol-3 en 5 ml de N,N-dimetilformamida, a los que se añadió gota a gota 810 mg (5,86 mM, eq) de carbonato potásico. A continuación, se añadieron 0,49 ml (3,22 mM) de yodometano a 0°C, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 10: 1), obteniendo 314 mg (56%) del compuesto del título.

15 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7,40(s, 1H, ArH), 4,29(s, 3H, OCH_3), 3,96(s, 3H, N- CH_3).
Masa (m/e, M^+): 185

Ejemplo de preparación 22: metil éster del ácido carboxílico 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3

20 Se disolvieron 136 mg (0,74 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 21 en 2 ml de metanol, a los que se añadió gota a gota 14 mg de paladio/carbón vegetal al 10%, y la mezcla resultante fue agitada en hidrógeno a una presión de 50 atm durante 1 hora. Después de terminar la reacción, la solución de reacción resultante fue filtrada a través de celite, y destilada a presión reducida, obteniendo 94 mg (82%) del compuesto del título.

25 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 6,12(s, 1H, ArH), 3,99(s, 3H, OCH_3), 3,84(s, 3H, N- CH_3), 3,72(brs, 2H, NH_2).

Ejemplo de preparación 23: metil éster del ácido 5-(2-bromo-acetilamino)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

30 Se disolvieron 200 mg (1,29 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 22 en 3 ml de tetrahydrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,13 ml (1,55 mM) de acetilbromuro de bromo y 0,27 ml (1,94 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 1: 1), obteniendo 349 mg (98%) del compuesto del título.

35 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8,67(brs, 1H, N-H), 7,22(s, 1H, ArH), 4,10(s, 3H, OCH_3), 4,02(s, 2H, COCH_2), 3,89(s, 3H, N- CH_3).

40 **Ejemplo de preparación 24: 4-nitro-3-hidroximetil-1-fenetil-1H-pirazol**

45 Se disolvieron 495 mg (1,8 mM) de metil éster del ácido 4-nitro-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico en 5 ml de metil alcohol, a los que se añadió gota a gota 680 mg (18 mM, 13 eq) de borohidruro sódico a 0°C, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 295 mg (66,4%) del compuesto del título.

50 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2,89(brs, 1H), 3,19(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,33(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,92(s, 2H), 7,06~7,09(m, 2H), 7,28~7,34(m, 3H), 7,84(s, 1H).

Ejemplo de preparación 25: 4-nitro-3-metoximetil-1-fenetil-1H-pirazol

55 Se disolvieron 1,3 g (5,3 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 24 en 10 ml de N,N-dimetilformamida, a los que se añadió 253 mg (6,3 mM, 1,2 eq) de hidruro sódico y 0,43 ml (6,9 mM, 1,5 eq) de yodometano a 0°C, y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 3: 1), obteniendo 780 mg (56,9%) del compuesto del título.

65 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,19(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,52(s, 3H), 4,36(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,81(s, 2H), 7,07(dd, $J = 7,8$, 1,8 Hz, 2H), 7,25~7,33(m, 3H), 7,84(s, 1H).

Ejemplo de preparación 26: 4-nitro-3-metoximetil-1-fenetil-1H-pirazol

Se disolvieron 680 mg (2,6 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 25 en 7 ml de alcohol metílico, a los que se añadieron 7,23 ml (2,6 mM, 1 eq) de acetato de cobre y 1180 mg (31,3 mM, 12 eq) de borohidruro sódico a 0°C, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 1: 2), obteniendo 456 mg (75,9%) del compuesto del título.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 2,89(brs, 2H), 3,11(t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,37(s, 3H), 4,17(t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,50(s, 2H), 6,79(s, 1H), 7,10(dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 2H), 7,18~7,30(m, 3H).

Ejemplo de preparación 27: 4-(2-bromo-acetilamino)-3-metoximetil-1-fenetil-1H-pirazol

Se disolvieron 40 mg (0,17 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 26 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,02 ml (0,23 mM, 1,3 eq) de acetilbromuro de bromo y 0,04 ml (0,26 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 1: 1), obteniendo 52 mg (86,7%) del compuesto del título.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3,13(t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,47(s, 3H), 3,99(s, 2H), 4,25(t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,68(s, 2H), 7,13(d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,19~7,31(m, 3H), 7,96(s, 1H), 9,07(brs, 1H).

Ejemplo 1: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 1,67 g (4,56 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 20 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 1,03 g (5,47 mM) de 4-bromobenzenotiol y 0,82 ml (5,93 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 3: 1), obteniendo 2,04 g (94%) del compuesto del título.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3,18(t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,74(s, 2H), 3,99(s, 3H), 4,36(t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,12~7,15(m, 2H), 7,24~7,31(m, 5H), 7,39~7,43(m, 2H), 8,10(s, 1H), 10,14(brs, 1H).

Masa (m/e, M⁺): 475, 473

Ejemplo 2: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 1,0 g (2,73 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 10 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,34 ml (3,28 mM) de benzenotiol y 0,49 ml (3,28 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 971 mg (90%) del compuesto del título.

¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 3,15(t, 2H), 3,73(s, 2H), 3,98(s, 3H), 4,32(t, 2H), 7,12(d, 2H), 7,19(m, 6H), 7,39(d, 2H), 8,12(s, 1H), 10,23(br, NH).

Masa (m/e, M⁺): 395

Ejemplo 3: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 80 mg (0,2 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,04 ml (0,3 mM, 1,5 eq) de 3-metoxibenzenotiol y 0,05 ml (0,3 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 90 mg (97,8%) del compuesto del título.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,17(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,75~3,76(m, 5H), 3,96(s, 3H), 3,99(s, 2H), 4,34(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,74(dt, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 6,97(d, $J = 6,6$ Hz 2H), 7,11~7,25(m, 6H), 8,12(s, 1H), 10,21(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 425, 394, 375, 321

5 **Ejemplo 4: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-nitro-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 148 mg (0,4 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 3 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 87 mg (0,6 mM, 1,5 eq) de 4-nitrotiofenol y 0,08 ml (0,6 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 51 mg (26,4%) del compuesto del título.

15 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,17(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,88(s, 3H), 3,95(s, 2H), 4,36(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,12(d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,23~7,28(m, 3H), 7,43~7,46(m, 2H), 8,09~8,16(m, 3H), 10,02(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+) : 440, 410, 366, 336, 317

20 **Ejemplo 5: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(2-amino-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 163 mg (0,45 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 4 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,07 ml (0,6 mM, 1,5 eq) de 2-aminotiofenol y 0,08 ml (0,6 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=2: 1), obteniendo 168 mg (92,3%) del compuesto del título.

30 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,18(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,60(s, 2H), 4,00(s, 3H), 4,32~4,38(m, 4H), 6,61~6,71(m, 2H), 7,08~7,14(m, 3H), 7,25~7,29(m, 3H), 7,44(dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 8,10(s, 1H), 9,96(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 410, 377, 335, 245

35 **Ejemplo 6: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 80 mg (0,2 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 38 mg (0,3 mM, 1,5 eq) de 4-metilbencenotiol y 0,05 ml (0,3 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=2: 1), obteniendo 87 mg (97,8%) del compuesto del título.

45 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,17(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,71(s, 2H), 4,00(s, 3H), 4,34(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,08~7,14(m, 4H), 7,23~7,34(m, 5H), 8,12(s, 1H), 10,24(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 409, 378, 335, 272

50 **Ejemplo 7: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 80 mg (0,2 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,03 ml (0,3 mM, 1,5 eq) de 4-fluorobencenotiol y 0,05 ml (0,3 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 88 mg (97,8%) del compuesto del título.

60 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,18(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,70(s, 2H), 3,99(s, 3H), 4,35(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,99(t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,12~7,14(m, 2H), 7,22~7,28(m, 3H), 7,42~7,46(m, 2H), 8,10(s, 1H), 10,16 (brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 413, 381, 363, 339

65 **Ejemplo 8: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 270 mg (0,74 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 4 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 123 mg (1,1 mM, 1,5 eq) de 2-mercaptopiridina y 0,15 ml (1,1 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La

5 capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 283 mg (96,9%) del compuesto del título.

10 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,16(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,93(s, 3H), 3,99(s, 2H), 4,34(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,06(d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,13(d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,22~7,28(m, 4H), 7,50(d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,19(s, 1H), 8,63(d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 10,41(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 396, 365, 321

15 **Ejemplo 9: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfinil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 100 mg (0,25 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo 7 en 2 ml de cloruro de metileno, a los que se añadió gota a gota 65 mg (0,38 mM, 1,5 eq) de ácido de 2-cloroperbenzóico, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 1: 2), obteniendo 63 mg (60,6%) del compuesto del título.

20 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,16(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,86(d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,02(s, 3H), 4,26(d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,33(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,11(d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,22~7,28(m, 3H), 7,39(t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,92(td, $J = 8,4$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 8,01(d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,03(s, 1H), 8,66(d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 9,97(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 412, 393, 364, 322

30 **Ejemplo 10: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfonil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 100 mg (0,25 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo 8 en 2 ml de cloruro de metileno, a los que se añadió gota a gota 130 mg (0,75 mM, 3,0 eq) de ácido 3-cloroperbenzoico, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 1: 2), obteniendo 96 mg (88,9%) del compuesto del título.

35 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,16(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,99(s, 3H), 4,33(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,55(s, 2H), 7,11(dd, $J = 7,2$, 1,5 Hz, 2H), 7,21~7,28(m, 3H), 7,60(dd, $J = 4,8$, 0,9 Hz, 1H), 7,97~8,10(m, 3H), 8,80(d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 10,03(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 428, 397, 364, 322

45 **Ejemplo 11: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(3,4-dimetil-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 80 mg (0,2 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,04 ml (0,3 mM, 1,5 eq) de 3,4-dimetilbencenotiol y 0,05 ml (0,3 mM, 1,5 eq) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 91 mg (98,9%) del compuesto del título.

50 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2,20(s,6H), 3,18(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,72(s, 2H), 4,00(s, 3H), 4,35(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,04(d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12~7,29(m, 7H), 8,12(s, 1H), 10,24(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 423, 319, 245

60 **Ejemplo 12: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-bencil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 33 mg (0,094 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 6 en 1 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 21 mg (0,11 mM) de 4-bromobencenotiol y 17 μl (0,12 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de

disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 33 mg (77%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,72(s, 2H), 3,98(s, 3H), 5,32(s, 2H), 7,28(m, 5H), 7,32(m, 4H), 8,16(s, 1H).

5 Masa (m/e, M^+): 461, 459

Ejemplo 13: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-fenilsulfanilacetilamino]-1-bencil-1H-pirazol-3-carboxílico

10 Se disolvieron 58 mg (0,16 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 6 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 20 μl (0,19 mM) de bencenotiol y 29 μl (0,21 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=2: 1), obteniendo 59 mg (94%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,75(s, 2H), 4,11(s, 3H), 5,31(s, 2H), 7,18(m, 10H), 8,17(s, 1H), 10,26(br, NH).

20 Masa (m/e, M^+): 381

Ejemplo 14: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

25 Se disolvieron 70 mg (0,25 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 9 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 57 mg (0,30 mM) de 4-bromobencenotiol y 45 μl (0,33 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 1: 1), obteniendo 76 mg (80%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,75(s, 2H), 3,94(s, 3H), 3,97(s, 3H), 7,29(d, 2H), 7,40(dd, 2H), 8,18(s, 1H), 10,14(br, NH).

35 Masa (m/e, M^+): 384(Br79), 386(Br81)

Ejemplo 15: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-fenilsulfanilacetilamino]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

40 Se disolvieron 100 mg (0,36 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 9 en 5 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 44 μl (0,43 mM) de bencenotiol y 65 μl (0,47 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 1: 1), obteniendo 90 mg (82%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,78(s, 2H), 3,93(s, 3H), 3,96(s, 3H), 7,22(m, 3H), 7,40(d, 2H), 8,20(s, 1H), 10,23(br, NH).

50 Masa (m/e, M^+): 306(M^+)

Ejemplo 16: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-2-fenetil-2H-pirazol-3-carboxílico

55 Se disolvieron 24 mg (0,07 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 12 en 1 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 16 mg (0,09 mM) de 4-bromobencenotiol y 10 μl (0,09 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 28 mg (88,1%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,07(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,76~3,87(m, 5H), 4,68(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,11~7,43(m, 9H), 8,31(s, 1H), 9,98(brs, 1H).

65 Masa (m/e, M^+): 476, 371, 334

Ejemplo 17: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 50 mg (0,18 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 15 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 41 mg (0,22 mM) de 4-bromobenzenotiol y 32 μ l (0,23 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=1: 1), obteniendo 58 mg (82%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,76(s, 2H), 3,94(s, 3H), 4,11(s, 3H), 7,20(dd, 2H), 7,40(dd, 2H), 8,25(s, 1H), 10,00(br, NH).

Masa (m/e, M^+): 306(M^+)

Ejemplo 18: Preparación de metil éster del ácido 4-[3-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 200 mg (0,67 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 17 en 7 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 165 mg de 4-bromobenzenotiol y 0,14 ml de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=4: 1), obteniendo 271 mg (82%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2,70(t, 2H), 3,16~3,27(m, 4H), 3,97(s, 3H), 4,38(t, 2H), 7,15(d, 2H), 7,21~7,32(m, 5H), 7,42(d, 2H), 8,11(s, 1H), 9,01(br, NH).

Masa (m/e, M^+): 488, 419, 385

Ejemplo 19: Preparación de etil éster del ácido 5-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvieron 30 mg (0,08 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 19 en 1 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 18 mg (0,096 mM) de 4-bromobenzenotiol y 14 μ l (0,10 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=1: 1), obteniendo 33 mg (85%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1,25~1,34(m, 3H), 3,17(t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,80(s, 2H), 4,24~4,33(m, 4H), 7,10(d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,23~7,31(m, 5H), 7,38~7,42(m, 2H), 7,49(s, 1H), 10,39(brs, 1H).

Masa (m/e, M^+): 486

Ejemplo 20: Preparación de etil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-2-fenil-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

De disolvieron 100 mg (0,23 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 20 en 3 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 52 mg (0,28 mM) de 4-bromobenzenotiol y 48 μ l (0,35 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=2: 1), obteniendo 110 mg (87%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,14(t, 2H), 3,99(s, 3H), 4,31(t, 2H), 5,00(s, 1H), 7,11(d, 1H), 7,23~7,45(m, 13H), 8,10(s, 1H), 10,14(s, NH).

Masa (m/e, M^+): 549, 551

Ejemplo 21: Preparación de etil éster del ácido 5-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 65 mg (0,24 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 23 en 5 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 53 mg (0,22 mM) de 4-bromobenzenotiol y 39 μ l (0,22 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado

por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=3: 1), obteniendo 77 mg (83%) del compuesto del título.

5 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9,02 (brs, 1H, N-H), 7,40(d, 2H, $J = 8,7$ Hz, ArH), 7,18~7,21(m, 3H, ArH), 4,06(s, 3H, OCH_3), 3,87(s, 3H, N- CH_3), 3,74(s, 2H, COCH_2).
Masa (m/e, M^+): 384

10 **Ejemplo 22: Preparación de etil éster del ácido 1-metil-5-(2-fenilsulfanil-acetilamino)-1H-pirazol-3-carboxílico**

15 Se disolvieron 50 mg (0,18 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 23 en 5 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 23 μl (0,22 mM) de bencenotiol y 31 μl (0,22 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=3: 1), obteniendo 52 mg (95%) del compuesto del título.

20 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9,07 (brs, 1H, N-H), 7,20~7,35(m, 6H, ArH), 4,05(s, 3H, OCH_3), 3,86(s, 3H, N- CH_3), 3,76(s, 2H, COCH_2).
Masa (m/e, M^+): 305

25 **Ejemplo 23: Preparación del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

30 Se disolvieron 100 mg (0,2 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo 1 en 1 ml de metanol a los que se añadió gota a gota 0,3 ml (0,3 mM, 1,5 eq) de 1N hidróxido sódico, y la mezcla resultante fue calentada con agitación en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El resultante fue acidificado con una solución de ácido 1N clorhídrico, y fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida, obteniendo 90 mg (91,5%) del compuesto del título.

35 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,21(t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,98(s, 2H), 4,45(t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,21~7,33(m, 5H), 7,40~7,42(m, 2H), 7,53~7,56(m, 2H), 8,18(s, 1H).
Masa (m/e, M^+): 460, 239, 231

40 **Ejemplo 24: Preparación de la 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-[3-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-fenetil-1H-pirazol-4-il]-acetamida**

45 Se disolvieron 380 mg (0,83 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo 23 en 1 ml de tetrahidrofurano a los que se añadió 356 mg (1,65 mM) de carbonato de di(2-piridil(0,1 equivalente)) y 10 mg (0,08 mM) de dimetilaminopiridina gota a gota, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación, se añadieron al mismo 0,17 ml (1,20 mM) de trietilamina y 144 mg (1,20 mM) de 2-cloroetilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 2: 1), obteniendo 426 mg (99%) del compuesto del título.

50 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,16(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,70~3,82(m, 6H), 4,28(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,11~7,41(m, 9H), 8,06(s, 1H), 10,49(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 522, 486, 283, 105

55 Se disolvieron 300 mg (0,58 mM) del compuesto (2-cloro-etil)-amida de ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico obtenido anteriormente en 3 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,15 ml (0,99 mM) de DBU, y la mezcla resultante fue lavada a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=1: 1), obteniendo 258 mg (92%) del compuesto del título.

60 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,16(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,70~3,82(m, 6H), 4,28(t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,11~7,41(m, 9H), 8,06(s, 1H), 10,49(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 486, 283, 269

65 **Ejemplo 25: Preparación de la amida del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico**

Se disolvieron 113 mg (0,3 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo 23 en 1 ml de tetrahidrofurano a los que se añadió gota a gota 60 μ l (0,7 mM) de cloruro oxalil, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A continuación, se añadieron al mismo 70 μ l de NH_4OH , y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=2: 1), obteniendo 21 mg (19%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,15(t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,72(s, 2H), 4,28(t, J = 7,8 Hz, 2H), 5,50(brs, 1H), 6,67(brs, 1H), 7,11(d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21~7,41(m, 7H), 8,06(s, 1H), 10,48(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 459

Ejemplo 26: Preparación de 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-(3-hidroximetil-1-fenetil-1H-pirazol-4-il)-acetamida

Se disolvieron 150 mg (0,3 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo 1 en 2 ml de tetrahidrofurano a los que se añadió gota a gota 62 mg (0,9 mM) de hidruro de aluminio litio a 0°C , y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de terminar la reacción, el resultante fue acidificado con una solución de ácido 1N clorhídrico, y extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida, obteniendo 96 mg (68,1%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2,04(t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,11(t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,73(s, 2H), 4,19(t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,75(d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,12~7,32(m, 7H), 7,40~7,43(m, 2H), 7,86(s, 1H), 9,02(brs, 1H).

Masa (m/e, M^+): 446

Ejemplo 27: Preparación de metil éster del ácido 4-[3-fenil-propionilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 200 mg (0,82 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 2 en 8 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió gota a gota 0,16 ml (1,06 mM) de cloruro de hidrocinnamiloil y 0,17 ml (1,22 mM) de trietilamina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=3: 1), obteniendo 270 mg (87%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2,73(t, 2H), 3,06(t, 2H), 3,21(t, 2H), 3,96(s, 3H), 4,38(t, 2H), 7,12~7,31(m, 10H), 8,15(s, 1H), 8,95(brs, 1H).

Masa (m/e, M^+): 377, 345, 318

Ejemplo 28: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-bromofenoxi)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 120 mg (0,33 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida, a los que se añadió gota a gota 90 mg (0,66 mM) de carbonato potásico y 68 mg (0,39 mM) de 4-bromofenol, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=3: 1), obteniendo 104 mg (69%) del compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3,22(t, 2H), 3,99(s, 3H), 4,41(t, 2H), 4,60(s, 2H), 6,93(d, 2H), 7,14(d, 2H), 7,21~7,32(m, 3H), 7,46(d, 2H), 8,15(s, 1H), 10,04(br, NH).

Masa (m/e, M^+): 458, 425, 398

Ejemplo 29: Preparación de metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilamino)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico

Se disolvieron 200 mg (0,55 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 3 en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida, a los que se añadió gota a gota 151 mg (1,1 mM, 2 eq) de carbonato potásico y 113 mg (0,66 mM, 1,2 eq) de 4-bromoanilina, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante un día. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo= 3: 1), obteniendo 30 mg (12%) del compuesto del título.

^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,21(t, 2H), 3,87(s, 3H), 3,93(d, 2H), 4,39(t, 2H), 4,41~4,44(d, 1H), 6,57(d, 2H), 7,15(d, 2H), 7,22~7,31(m, 5H), 8,16(s, 1H), 9,88(br, NH).
Masa (m/e, M^+): 456, 426, 397

5 Ejemplo 30: Preparación de 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-(3-metoximetil-1-fenetil-1H-pirazol-4-il)- acetamida

Se disolvieron 41 mg (0,12 mM) del compuesto obtenido en el ejemplo de preparación 28 en 2 ml de tetrahidrofurano, a los que se añadió 28 mg (0,15 mM, 1,3 eq) de 4-bromobencenotiol y 0,02 ml (0,18 mM, 1,5 eq) de trietilamina gota a gota, y la mezcla resultante fue agitada en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. El disolvente fue separado por destilación a presión reducida, y el resultante fue extraído con acetato de etilo y solución salina. La capa de disolvente orgánico fue secada sobre sulfato sódico anhidro, filtrada, y a continuación, destilada a presión reducida. El compuesto impuro resultante fue purificado por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo=1: 1), obteniendo 90 mg (97,8%) del compuesto del título.

15 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3,12(t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,32(s, 3H), 3,70(s, 2H), 4,22(t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,56(s, 2H), 7,11~7,27(m, 7H), 7,40~7,43(m, 2H), 7,95(s, 1H), 9,19(brs, 1H).
Masa (m/e, M^+): 460

Los derivados de aminopirazol, de acuerdo con la presente invención, han sido sometidos a ensayo en cuanto a diferentes actividades bioquímicas y farmacológicas mediante los siguientes experimentos.

Ejemplo experimental 1: Efecto inhibitorio sobre la muerte celular isquémica.

Los derivados de aminopirazol de la presente invención fueron sometidos a examen en cuanto al efecto inhibitorio sobre la muerte celular isquémica en células, de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Se cultivó la línea de células de cardiomiocitos H9c2 en medio DMEM (medio de Eagle modificado de Dulbecco) suplementado con 10% de suero fetal bovino y 1% de penicilina/estreptomicina (100 x solución). Las células fueron cultivadas en platillos de 35 mm, de manera que el número de las mismas resulta de 1×10^4 , y se cultivaron a 37°C durante 48 horas en un incubador de CO_2 . Las células fueron tratadas con 0,1% DMSO solamente (control), o las soluciones que disuelven los derivados de los ejemplos 1 a 30 (10 μM) en DMSO respectivamente. Después de 30 minutos, las células fueron lavadas con PBS, y tratadas a continuación con solución DMSO (control) o las soluciones anteriores disolviendo los derivados junto con la solución de hipoxia química (106 mM NaCl, 4,4 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 38 mM NaHCO_3 , 2,5 mM CaCl_2 , 20 mM 2-deoxi glucosa, 1 mM NaCN) durante 1 a 2 horas, evaluando los daños celulares al microscopio. En el momento en el que se observaron suficientes daños, se lavaron las células con 1 ml de PBS dos veces, y a continuación se trataron para su fijación con 1 ml de formaldehído al 3,7%. Las células obtenidas fueron lavadas con 1 ml de PBS nuevamente, efectuando tinción con DAPI, y a continuación se lavó con 1 ml de PBS tres veces. La muerte celular de las células fue observada mediante un microscopio de fluorescencia, y el grado de muerte celular observado fue convertido en porcentajes. Los resultados fueron resumidos en la siguiente tabla 2 y en la figura 1.

<Tabla 2>: Efecto Inhibitorio de los derivados de aminopirazol sobre la muerte Celular Isquémica

	Apoptosis (%)	Error
Control	25,86385	0,723647
Ejemplo 1	5,786328	0,55752
Ejemplo 2	11,00814	0,117308
Ejemplo 3	8,256101	1,91806
Ejemplo 4	3,739943	0,235702
Ejemplo 5	6,484921	0,429886
Ejemplo 6	5,433503	0,053166
Ejemplo 7	6,491977	0,816757
Ejemplo 8	5,645198	0,909137
Ejemplo 9	3,739943	0,324278
Ejemplo 10	7,268192	0,08773
Ejemplo 11	15,73599	2,27928
Ejemplo 12	11,50209	0,155286
Ejemplo 13	9,808531	0,185906
Ejemplo 14	13,33678	0,2863

Ejemplo 15	11,2904	0,04098
Ejemplo 16	10,79644	0,467216
Ejemplo 17	13,9013	0,200598
Ejemplo 18	8,750056	0,903525
Ejemplo 19	8,185537	0,149441
Ejemplo 20	6,068587	0,056008
Ejemplo 21	8,326666	0,136323
Ejemplo 22	10,72588	0,781473
Ejemplo 23	7,762147	0,265514
Ejemplo 24	12,70169	0,502576
Ejemplo 25	6,068587	0,010633
Ejemplo 26	7,268192	1,654861
Ejemplo 27	5,080678	0,131189
Ejemplo 28	3,739943	0,102479
Ejemplo 29	9,314576	0,457197
Ejemplo 30	5,221808	0,349382

Tal como se ha mostrado en la tabla 2 y en la figura 1, los derivados de aminopirazol de la presente invención mostraron efecto inhibitorio sobre la muerte celular isquémica.

- 5 Las formulaciones, que contiene los compuestos de la presente invención como ingredientes, se muestran en los siguientes ejemplos, pero no se considera limitativo de la presente invención.

Ejemplo de formulación 1: Tableta (compresión directa)

- 10 Después de cribado, se mezclaron 5,0 mg de un compuesto de la presente invención con 14,1 mg de lactosa, 0,8 mg de crospovidona USUF y 0,1 mg de estearato de magnesio y se comprimieron en forma de tabletas.

Ejemplo de formulación 2: Tableta (Fórmula de humectación)

- 15 Después de cribado, se mezclaron 5,0 mg de un compuesto de la presente invención con 16,0 mg de lactosa y 4,0 mg de almidón. Se añadió la mezcla a una solución de 0,3 mg de polisolvato 80 en agua purificada. Después de reducir a tamaño fino, el polvo fino fue secado, cribado y mezclado con 2,7 mg dióxido de silicio coloidal y 2,0 mg de estearato de magnesio. La compresión de la mezcla da lugar a una tableta.

20 **Ejemplo de formulación 3: (Polvo y cápsula)**

5,0 mg de un compuesto de la presente invención fueron cribados y mezclados con 14,8 mg de lactosa, 10,0 mg de polivinil pirrolidona y 0,2 mg de estearato de magnesio. La mezcla fue utilizada para llenar una cápsula de gelatina dura nº 5, utilizando un aparato adecuado.

25

Ejemplo de formulación 4: Inyección

Se preparó una inyección a partir de 100 mg de un compuesto de la presente invención, 180 mg of manitol, 26 mg of $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y 2974 mg de agua destilada.

30

Aplicabilidad industrial

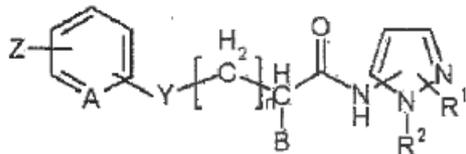
Tal como se ha descrito en lo anterior, los derivados de aminopirazol de la presente invención pueden reducir significativamente la muerte celular isquémica. Como consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, así como los compuestos, pueden ser utilizados de manera efectiva para la prevención y tratamiento de enfermedades isquémicas, tales como isquemia cerebral mediada por muerte celular isquémica, isquemia cardiaca, enfermedades cardiovasculares diabéticas insuficiencia cardiaca, hipertrofia de miocardio, isquemia de retina, colitis isquémica, fallo renal isquémico agudo, apoplejía, trauma de la cabeza, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hipoxia neonatal, glaucoma o neuropatía diabética, así como protección de órganos.

40

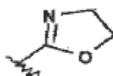
REIVINDICACIONES

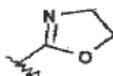
1. Derivados de aminopirazol de fórmula 1, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo:

5 <Fórmula 1>

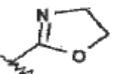


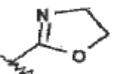
en la que



- 10 R^1 es $-CO_2R^3$, $-CH_2OR^3$, $-CONR^3R^4$ o , en los que R^3 y R^4 son, independientemente uno de otro, H, o un C_1-C_6 alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica;
 R^2 es $-(CH_2)_mAr$, en la que m es un entero comprendido entre 1 y 3, Ar es fenilo, o bien C_1-C_3 alquilo o fenilo sustituido por halógeno;
 B es H, fenilo, o C_1-C_3 alquilo o fenilo sustituido por halógeno;
 n es un entero de 0 a 2;
 15 Y es S, O, C, SO, SO_2 o NR^3R^4 en la que R^3 y R^4 son, independientemente uno de otro, H, o C_1-C_6 alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica;
 Z es H, halógeno, OCH_3 , NO_2 , NH_2 , o C_1-C_3 alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica; y
 A es CH o N.

20 2. Derivados de aminopirazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, en los que



- R^1 es $-CO_2R^3$, $-CH_2OR^3$, $-CONR^3R^4$ o , en la que R^3 y R^4 son, independientemente uno de otro, H, metilo o etilo;
 R^2 es $-(CH_2)_mAr$, en la que m es un entero comprendido entre 1 y 3, Ar es fenilo, o bien C_1-C_3 alquilo o fenilo sustituido por halógeno;
 25 B es H, fenilo, o C_1-C_3 alquilo o fenilo sustituido por halógeno;
 n es un entero de 0 o 1;
 Y es S, O, C, SO, SO_2 o NR^3R^4 en la que R^3 y R^4 son, independientemente uno de otro, H, o C_1-C_6 alquilo de cadena recta, ramificada o cíclica;
 Z es H, halógeno, OCH_3 , NO_2 , NH_2 , o C_1-C_3 alquilo de cadena recta o ramificada; y
 30 A es CH o N.

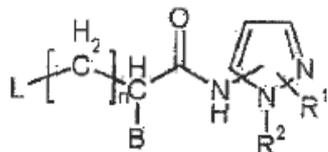
3. Derivados de aminopirazol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según la reivindicación 1, seleccionados del grupo que consiste en:

- 35 1) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 2) metil éster del ácido 4-[2-(fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 3) metil éster del ácido 4-[2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 4) metil éster del ácido 4-[2-(4-nitro-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 5) metil éster del ácido 4-[2-(2-amino-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 6) metil éster del ácido 4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 40 7) metil éster del ácido 4-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 8) metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 9) metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 10) metil éster del ácido 4-[2-(2-piridilsulfonil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 11) metil éster del ácido 4-[2-(3,4-dimetil-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 45 12) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-2-fenetil-2H-pirazol-3-carboxílico;
 13) metil éster del ácido 4-[3-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 14) etil éster del ácido 5-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
 15) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-2-fenil-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 16) ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 50 17) 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-[3-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-1-fenetil-1H-pirazol-4-il]-acetamida;
 18) amida del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilsulfanil)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 19) 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-(3-hidroximetil-1-fenetil-1H-pirazol-4-il)-acetamida;
 20) metil éster del ácido 4-[3-fenil-propionilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;
 21) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenoxi)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico;

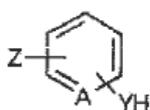
- 22) metil éster del ácido 4-[2-(4-bromo-fenilamino)-acetilamino]-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico; y
 23) 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-N-(3-metoximetil-1-fenetil-1H-pirazol-4-il)-acetamida

5 4. Procedimiento para la preparación de derivados de aminopirazol de fórmula 1 que comprende la reacción de derivados de aminopirazol de fórmula 2 con el compuesto de fórmula 3:

<Fórmula 2>

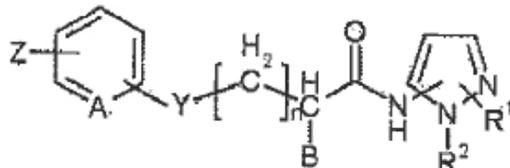


<Fórmula 3>



10

<Fórmula 1>



15

en la que R¹, R², B, n, Y, Z y A son los definidos en la reivindicación 1, y L es un grupo cedente.

5. Composición para utilización en la prevención o tratamiento de enfermedades isquémicas que contienen derivados de aminopirazol de la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 6. Composición para utilización, según la reivindicación 5, en la que las enfermedades isquémicas son seleccionadas entre enfermedades mediadas por muerte celular isquémica, que consisten en isquemia cerebral, isquemia cardiaca, enfermedad cardiovascular diabética, insuficiencia cardiaca, hipertrofia de miocardio, isquemia de retina, colitis isquémica, fallo renal isquémico agudo, apoplejía, trauma de la cabeza, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, hipoxia neonatal, glaucoma o neuropatía diabética.

25

7. Composición para utilización, según la reivindicación 6, en la que la muerte celular isquémica es inducida por condiciones hipóxicas.

30 8. Composición para utilización en protección de órganos, que contiene los derivados de aminopirazol de la reivindicación 1 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

FIG. 1

