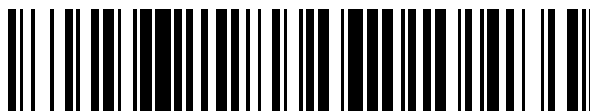


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 429**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 231/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/38</b>	(2006.01)	<b>A61P 37/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 403/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4155</b>	(2006.01)		
<b>A61P 5/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2010 PCT/EP2010/064941**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11042475**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2010 E 10760729 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2486018**

54 Título: **Pirazoles sustituidos como ligandos del receptor de estrógenos**

30 Prioridad:

**07.10.2009 GB 0917576**  
**14.07.2010 GB 201011859**

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

**14.01.2020**

73 Titular/es:

**KARO PHARMA AB (100.0%)**  
**Nybrokajen 7, 5tr**  
**111 48 Stockholm, SE**

72 Inventor/es:

**LÖFSTEDT, JOAKIM;**  
**WU, XIONGYU y**  
**KRÜGER, LARS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 737 429 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

Pirazoles sustituidos como ligandos del receptor de estrógenos

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos que son ligandos del receptor de estrógenos y preferentemente son selectivos para la isoforma  $\beta$  del receptor de estrógenos, a los procedimientos para preparar dichos compuestos y a los compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de estrógenos tales como trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, osteoporosis, niveles elevados de triglicéridos en sangre, aterosclerosis, endometriosis, incontinencia urinaria, enfermedades autoinmunitarias, y diversos cánceres entre los que se incluyen cáncer de pulmón, colon, mama, útero y próstata.

**Antecedentes de la invención**

10 El receptor de estrógenos (RE) es un factor de transcripción mamífero activado por ligando implicado en la regulación positiva y negativa de la expresión génica. La hormona natural del receptor de estrógenos es el  $\beta$ -17-estradiol (E2) y metabolitos estrechamente relacionados. La unión del estradiol al receptor de estrógenos produce una dimerización del receptor y, a su vez, el dímero se une a los elementos de respuesta al estrógeno (ERE) del ADN. El complejo ER/ADN recluta otros factores de transcripción responsables de la transcripción del ADN después del ERE para formar ARNm que en su caso se traduce en una proteína. Como alternativa, la interacción del RE con el ADN puede ser indirecta a través de la intermediación de otros factores de transcripción, principalmente fos y jun. Puesto que la expresión de un gran número de genes se regula mediante el receptor de estrógenos, y puesto que el receptor de estrógenos se expresa en muchos tipos de células, la modulación del receptor de estrógenos mediante la unión bien de hormonas naturales o bien de ligandos del RE sintéticos puede tener efectos importantes sobre la fisiología y la patofisiología del organismo.

15 Históricamente se pensaba que solo había un receptor de estrógenos. Sin embargo, se ha descubierto un segundo subtipo (ER- $\beta$ ). Aunque tanto el RE- $\alpha$  "clásico" como el RE- $\beta$  más recientemente descubierto están ampliamente distribuidos en diferentes tejidos, sin embargo presentan tipos de tejido y distribuciones tisulares notablemente diferentes. Sin embargo, ligandos sintéticos que son selectivos para ER- $\alpha$  o ER- $\beta$  pueden preservar los efectos beneficiosos del estrógeno pero reduciendo el riesgo de efectos secundarios indeseables.

20 Los estrógenos son fundamentales para el desarrollo sexual de las hembras. Además, los estrógenos tienen un papel fundamental para mantener la densidad ósea, regulación de los niveles de lípidos en sangre, y parecen tener efectos neuroprotectores. En consecuencia, una disminución de la producción de estrógenos en mujeres postmenopáusicas se asocia con numerosas enfermedades tales como osteoporosis, aterosclerosis, depresión y trastornos cognitivos. Inversamente, algunos tipos de enfermedades proliferativas tales como cáncer de mama y de útero y la endometriosis se estimulan por los estrógenos y, por tanto, los antiestrógenos (es decir, antagonistas de estrógenos) tienen utilidad en la prevención y el tratamiento de estos tipos de trastornos.

25 La eficacia del estrógeno natural,  $17\beta$ -estradiol, para el tratamiento de diferentes formas de enfermedades depresivas también se ha demostrado, y también se ha sugerido que la actividad antidepresiva del estrógeno puede estar mediada por la regulación de la actividad de la triptófano hidroxilasa y posterior síntesis de serotonina (véase, por ejemplo, Lu N Z, Shlaes T A, Cundlah C, Dziennis S E, Lyle R E, Bethea C L, "Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein and serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs." *Endocrine* 11:257-267, 1999). La naturaleza pleiotrópica del estrógeno natural impide su uso más extendido y crónico debido a un mayor riesgo de efectos proliferativos sobre los tejidos de la mama, uterino y ovárico. La identificación del receptor de estrógenos, ER $\beta$ , ha proporcionado un medio por el que identificar agentes de estrógeno más selectivos que tienen la actividad antidepresiva deseada en ausencia de los efectos proliferativos que están mediados por ER $\alpha$ . Así, se ha comprobado que los agentes terapéuticos que tienen selectividad por RE $\beta$  son potencialmente eficaces en el tratamiento de la depresión.

30 Lo que se necesita en la técnica son compuestos que pueden producir las mismas respuestas positivas como terapia de sustitución de estrógenos sin los efectos secundarios negativos. También se necesitan compuestos análogos a estrógenos que ejercen efectos selectivos sobre diferentes tejidos del organismo.

35 Haroutounian y col, "Synthesis of novel nitro-substituted triaryl pyrazole derivatives as potential estrogen receptor ligands", *Molecules* 2007, 12, 1259-1273, desvela la síntesis de algunos derivados de triarilpirazol nitrosustituidos y su capacidad de unión al receptor de estrógenos (RE) subtipos ER $\alpha$  y ER $\beta$ . Wiglenda y Gust, "Structure-activity relationship to understand the estrogen receptor-dependent gene activation of aryl- and alkyl-substituted 1H-imidazoles", *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 1475-1484, desvela la síntesis de una serie de 1,2,4-triaril-1H-imidazoles C5-sustituidos, y la determinación de sus propiedades activadoras de genes sobre las células de cáncer de mama MCF-7 positivas para el receptor de estrógenos, transfectadas de forma estable con el plásmido ERE<sub>etc</sub>Luc (células MCF-7-2a). El documento WO2008/006626 desvela algunos heterociclos de 5 miembros, preferentemente pirroles, furanos y tiofenos, sustituidos con tres restos de fenilo, y además desvela que los compuestos muestran efectos antiproliferativos y efectos inhibidores sobre las ciclooxigenasas. Perumal y col, "Synthesis and antinociceptive activity of pyrazolyl isoxazolines and pyrazolyl isoxazoles", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, 19, 3370-3373, desvela la síntesis y la

actividad antinociceptiva de determinadas difenil pirazolil isoxazolininas y pirazolil isoxazoles.

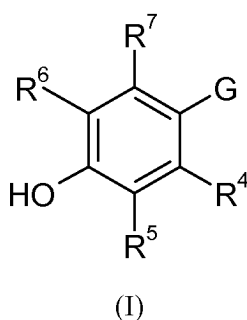
El documento WO 00/07996 desvela compuestos que tienen actividad biológica como moduladores de los receptores de estrógenos.

5 El documento WO 2003/055860, el documento JP 2006306755 y Org. Lett. Vol. 7 n.º 11, 2005, páginas 2157-2160 desvelan compuestos de pirazol que tienen actividad biológica como inhibidores de la proteína de choque térmico 90. El documento US 2007/0191336 desvela compuestos que tienen actividad biológica como moduladores de los receptores de acetilcolina nicotínicos.

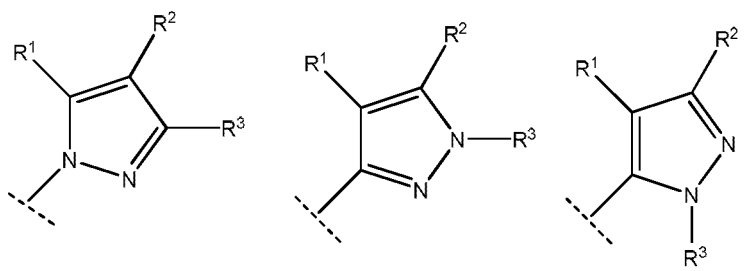
10 Los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores de estrógenos y de esta forma pueden ser de utilidad para el tratamiento o la prevención de una variedad de afecciones relacionadas con el funcionamiento de los estrógenos.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye una sal de dicho éster o amida, y un solvato de dicho éster, amida o sal,



15 en la que G representa uno de los grupos:



20 R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR<sup>A</sup>, N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, dihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquenilo C<sub>2-6</sub>, dihaloalquenilo C<sub>2-6</sub>, trihaloalquenilo C<sub>2-6</sub>, cianoalquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, bencilo, y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo bencilo o heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en OR<sup>A</sup>, N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>, halógeno, ciano, nitro, -C(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, dihaloalquilo C<sub>1-6</sub> y trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>;

25 R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -CH=N-OH y -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH;

30 R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>; haloalquilo C<sub>1-6</sub>, dihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, bencilo, y heterociclilo de 5-10 miembros, en la que dicho grupo bencilo o heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en OR<sup>A</sup>, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, dihaloalquilo C<sub>1-6</sub> y trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>;

y en la que solamente uno de R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> puede ser simultáneamente un fenilo sustituido o no sustituido;

35 cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR<sup>A</sup>, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, dihaloalquilo C<sub>1-6</sub> y trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno

opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; y

cada  $R^B$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$  alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno.

- 5 Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la invención son ligandos del receptor de estrógenos. En consecuencia, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento o la profilaxia de afecciones asociadas con la actividad del receptor de estrógenos.

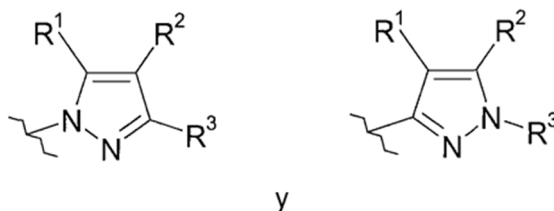
### **Descripción detallada de la invención**

- 10 Los compuestos de la invención pueden contener centros quirales (asimétricos) o la molécula en su conjunto puede ser quiral. Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y mezclas de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención.

- 15 Algunos compuestos de la invención contienen un grupo oxima que puede estar presente como el isómero de oxima (E) o (Z). Los isómeros de oxima (E) y (Z) individuales y mezclas de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. A lo largo de la memoria descriptiva, cuando la estructura de la oxima se muestra con un enlace de línea ondulada, esto indica bien que está presente un isómero individual pero que la estereoquímica es desconocida, o bien que está presente una mezcla de ambos isómeros.

- 20 La presente invención proporciona compuestos de pirazol que son ligandos del receptor de estrógenos. La expresión "ligando del receptor de estrógenos" tal como se utiliza en el presente documento está prevista para abarcar cualquier resto que se una a un receptor de estrógenos. El ligando puede actuar como agonista, un agonista parcial, un antagonista o un antagonista parcial. El ligando puede ser selectivo para  $RE\beta$  o presentar una mezcla de actividad  $ER\alpha$  y  $ER\beta$ . Por ejemplo, el ligando puede actuar tanto como agonista como agonista parcial de  $RE\beta$  y como antagonista o un antagonista parcial de  $RE\alpha$ . Los compuestos de la presente invención son preferentemente ligandos del receptor de estrógenos que presentan agonismo selectivo de  $ER\beta$ .

G es preferentemente un grupo pirazolilo seleccionado entre los siguientes:



- 25 Cuando  $R^1$  representa un grupo heterociclilo, este grupo puede estar saturado o insaturado, y puede contener uno o más átomos de O, N y/o S. En una realización preferida, tiene 6 miembros o, especialmente, 5 miembros, y es preferentemente insaturado, especialmente aromático. Los grupos heterociclilo adecuados incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidina, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, morfolinilo y piperidilo, siendo furilo, pirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo y pirazolilo grupos heterociclilo preferidos, y siendo isoxazolilo un grupo heterociclilo especialmente preferido. Los sustituyentes preferidos para un grupo heterociclilo incluyen de 1 a 3, por ejemplo 1 o 2, sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido entre el grupo que consiste en  $OR^A$ , halógeno, ciano,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , dihaloalquilo  $C_{1-4}$  y trihaloalquilo  $C_{1-4}$ . Los sustituyentes especialmente preferidos se seleccionan entre halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-4}$  (especialmente, metilo o etilo),  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-4}$ , y  $OR^A$  en la que  $R^A$  preferentemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$ . Los sustituyentes más especialmente preferidos se seleccionan entre halógeno, ciano y alquilo  $C_{1-4}$  (especialmente metilo o etilo).

Los sustituyentes preferidos de un grupo fenilo  $R^1$  incluyen los anteriormente mencionados para un grupo heterociclilo  $R^1$ .

- 40 Salvo que se indique de otra forma, cada  $R^A$  preferentemente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , fenilo y bencilo. Preferentemente, cada  $R^A$  representa independientemente hidrógeno o alquilo  $C_{1-4}$ , especialmente metilo.

Salvo que se indique de otra forma, cada  $R^B$  preferentemente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ , especialmente metilo.

- 45 Preferentemente  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ ,  $N(R^B)_2$ , fenilbencilo, o un heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo bencilo o heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo está sustituido como anteriormente. Más preferentemente,  $R^1$  representa  $N(R^B)_2$ , fenilo o un heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo está bien no sustituido o dicho

5 grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>B</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. Más preferentemente, R<sup>1</sup> representa N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>, fenilo o un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>; y R<sup>B</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización preferida adicional, R<sup>1</sup> representa N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>, fenilo o un heterociclilo de 5 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con 1 o 2 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>; y R<sup>B</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>.

10 Cuando R<sup>1</sup> representa un grupo N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>, cada R<sup>B</sup> preferentemente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquino C<sub>2-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-8</sub> alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno, siendo los sustituyentes R<sup>B</sup> preferidos grupos alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente grupos alquilo C<sub>1-3</sub>.

15 En una realización preferida, R<sup>1</sup> se selecciona entre alqueno C<sub>2-6</sub>, N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>, fenilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente alquilo C<sub>1-3</sub>, y trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente trihaloalquilo C<sub>1-3</sub>; y cada R<sup>B</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub>, especialmente alquilo C<sub>1-3</sub>.

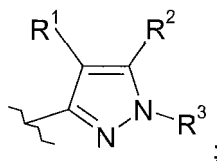
Preferentemente R<sup>2</sup> representa -CH=N-OH o -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH.

20 En una realización, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, fenilo, o un heterociclilo de 5-10 miembros en el que dicho grupo heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido como anteriormente. Los heterociclos son como se ha mencionado anteriormente. Más preferentemente, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, fenilo, o un heterociclilo de 5-10 miembros en el que dicho grupo heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-6</sub> y trihaloalquilo C<sub>1-6</sub>. En una realización preferida adicional, R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> y alquino C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

Más preferentemente, R<sup>3</sup> representa hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>, especialmente hidrógeno, flúor, metilo o etilo.

30 Preferentemente cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR<sup>A</sup>, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo metilo, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo clorometilo o fluorometilo, dihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo diclorometilo o difluorometilo, y trihaloalquilo C<sub>1-4</sub>, por ejemplo triclorometilo o trifluorometilo. Más preferentemente cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, ciano, metilo o trifluorometilo, o cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, o C<sub>1-6</sub>, preferentemente C<sub>1-3</sub>, alquilo. Más preferentemente cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente representan hidrógeno, metilo y/o halógeno, especialmente flúor. Por ejemplo, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden representar hidrógeno; o R<sup>4</sup> pueden representar hidrógeno, metilo o halógeno, especialmente flúor, y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden representar hidrógeno.

En una realización de la invención, G representa

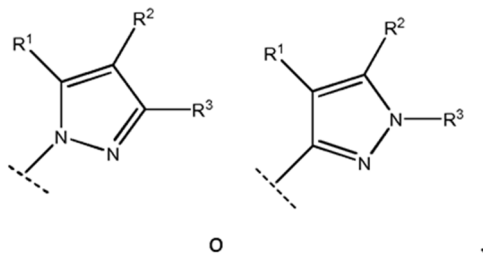


40 R<sup>1</sup> representa un heterociclilo de 5 miembros sustituido con dos grupos alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>2</sup> representa -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH; R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>4</sup> representa flúor; y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan hidrógeno.

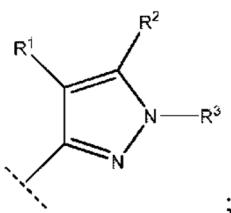
45 En una realización preferida, R<sup>1</sup> se selecciona entre alqueno C<sub>2-6</sub>, N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>, fenilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-6</sub> (especialmente alquilo C<sub>1-3</sub>) y trihaloalquilo C<sub>1-6</sub> (especialmente trihaloalquilo C<sub>1-3</sub>); y cada R<sup>B</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> (especialmente alquilo C<sub>1-3</sub>); R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub>, alquilo C<sub>2-6</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o alquilo C<sub>1-6</sub> (especialmente alquilo C<sub>1-3</sub>).

50 En esta realización, preferentemente cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo, por ejemplo, hidrógeno y halógeno. Por ejemplo, R<sup>4</sup> puede representar hidrógeno, metilo o halógeno, especialmente halógeno, y R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> pueden representar hidrógeno. Preferentemente R<sup>4</sup> representa hidrógeno, metilo o flúor, y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representa hidrógeno.

En las realizaciones anteriores, preferentemente G representa



especialmente

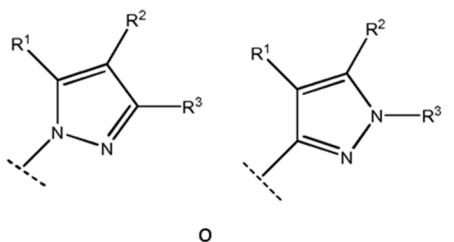


- 5 y preferentemente  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CH=N-OH$  y  $C(NH_2)=N-OH$ ; y preferentemente  $R^3$  es alquilo  $C_{1-3}$ , especialmente metilo o etilo, muy especialmente metilo.

- 10 En esta realización, preferentemente  $R^1$  se selecciona entre fenilo y heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_{1-3}$ . Muy preferentemente  $R^1$  representa un heterociclilo de 5 o 6 miembros, especialmente heterociclilo de 5 miembros, estando dicho heterociclilo preferentemente sustituido con dos grupos alquilo  $C_{1-3}$ ; por ejemplo grupos metilo. Son especialmente preferidos los componentes en los que  $R^1$  representa heterociclilo de 5 miembros, estando dicho heterociclilo sustituido con dos grupos metilo.

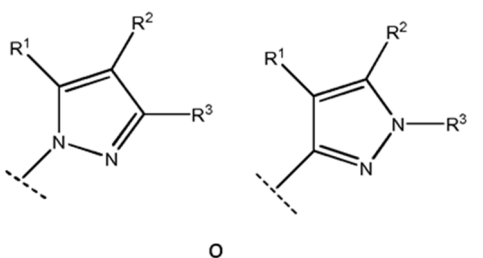
- 15 El heterociclilo de 5 miembros es preferentemente aromático, y se selecciona adecuadamente entre isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo y tiofenilo, especialmente isoxazolilo, especialmente dimetilisoxazolilo.

Así, en una realización particular, G representa



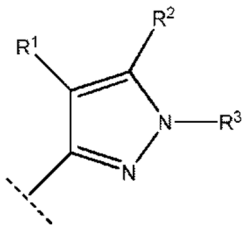
- 20  $R^1$  se selecciona entre alqueno  $C_{2-6}$ ,  $N(R^B)_2$ , fenilo y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo  $C_{1-3}$ ; y cada  $R^B$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CH=N-OH$  y  $-C(NH_2)=N-OH$ ;  $R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ; y cada uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  independientemente representa hidrógeno o halógeno.

En una realización particular adicional, G representa



R<sup>1</sup> representa 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo, 1,3-dimetilpirrol-2-ilo o -C(CH<sub>3</sub>)=CH.CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> representa -CH=N-OH o -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH; R<sup>3</sup> representa metilo o etilo; R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o metilo; y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representa hidrógeno.

Son especialmente preferidos los compuestos en los que G representa



R<sup>1</sup> representa un heterociclilo de 5 miembros, especialmente isoxazolilo, estando dicho heterociclilo sustituido con dos grupos metilo; R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -CH=N-OH o -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH; R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-3</sub>, especialmente metilo; R<sup>4</sup> representa halógeno, especialmente flúor; y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representa hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen, aunque no de forma limitativa, los compuestos específicamente nombrados en los ejemplos del presente documento, y los ésteres, amidas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluidas las sales de dichos ésteres y amidas y los solvatos de dichos ésteres, amidas y sales.

Otros compuestos de fórmula (I) incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes compuestos:

5-(2,4-dimetilfuran-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 4-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(5-fluoro-2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(5-cloro-2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 5-(2,4-dimetilfuran-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 5-(5-fluoro-2,4-dimetilfuran-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(5-cloro-2,4-dimetilfuran-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-nietil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 4-(2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima; 4-(5-fluoro-2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 4-(5-cloro-2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 5-(2,4-dimetilfuran-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 4-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 5-(5-fluoro-2,4-dimetilfuran-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 5-(5-cloro-2,4-dimetilfuran-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 4-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 5-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 5-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 5-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;

o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que incluye una sal de dicho éster o amida, y un solvato de dicho éster, amida o sal.

En los compuestos anteriormente relacionados y en los Ejemplos, los nombres de los compuestos se generaron de acuerdo con la IUPAC mediante el programa informático CACD Labs 8.0/name, versión 8.05 y/o con ISIS DRAW Autonom 2000 y/o ChemBioDraw Ultra versión 11.0.

Dependiendo de los sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula (I), los compuestos pueden formar ésteres, amidas, carbamatos y/o sales. Las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que un contraión o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, están incluidos en el ámbito de la presente invención las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales. Por la expresión "derivado fisiológicamente funcional" se entiende un derivado químico de un compuesto de fórmula (I) que tiene la misma función fisiológica que el compuesto de fórmula (I) libre, por ejemplo, siendo

convertible en el organismo en el anterior. Los ésteres, amidas y carbamatos son ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales.

5 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están no sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos, o con ácidos organosulfónicos, tales como alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-o ácidos arilsulfónicos que están no sustituidos o sustituidos, por ejemplo por halógeno. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, 10 cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico y glutámico, lisina y arginina. Otros ácidos tales como el ácido oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles como compuestos intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener un grupo adecuado convertido en un éster, una amida o un carbamato. Los grupos éster y amida y carbamato típicos formados a partir de un grupo -OH o -NHR<sup>B</sup> en el compuesto de fórmula I incluyen -OC(O)R<sup>B</sup>, -NR<sup>B</sup>C(O)R<sup>B</sup>, -NR<sup>B</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, y -NR<sup>B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>, donde R<sup>B</sup> tiene uno de los significados anteriormente proporcionados.

20 Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes con los que se hacen reaccionar o de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato".

Un compuesto que, tras su administración al receptor, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente o un metabolito activo o un resto del mismo, se conoce como "profármaco". Un profármaco 25 puede, por ejemplo, convertirse dentro del organismo, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series (1976); "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

30 Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se usan en la totalidad de esta memoria descriptiva, a no ser que se limite de otra forma en los casos específicos.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa grupos hidrocarburo saturados de cadena tanto lineal o como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Entre los grupos alquilo no ramificados, se prefieren los grupos metilo, etilo, 35 n-propilo, iso-propilo, n-butilo. Entre los grupos alquilo ramificados, se pueden mencionar los grupos t-butilo, i-butilo, 1-etilpropilo y 1-etilbutilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" significa el grupo O-alquilo, donde "alquilo" se utiliza como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen los grupos metoxi y etoxi. Otros ejemplos incluyen propoxi y butoxi.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" significa grupos hidrocarburo insaturados de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y but-2-enilo.

45 Como se usa en el presente documento, el término "alquino" significa grupos hidrocarburo insaturados de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquino preferidos incluyen etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un grupo saturado en un sistema de anillo. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico. Un grupo bicíclico puede estar, por ejemplo, condensado o en forma de puente. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen biciclo [2. 2.1]hept-2-ilo. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es monocíclico.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Flúor, cloro y bromo son especialmente preferidos.

55 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene un sustituyente halógeno, entendiéndose que los términos "alquilo" y "halógeno" tienen los significados anteriormente detallados. De forma similar, el término "dihaloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene dos sustituyentes halógeno y el término



"trihaloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene tres sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen grupos fluorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, fluoropropilo y fluorobutilo; los ejemplos de grupos dihaloalquilo incluyen grupos difluorometilo y difluoroetilo; los ejemplos de grupos trihaloalquilo incluyen trifluorometilo y trifluoroetilo.

5 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" significa un grupo cíclico aromático o no aromático de átomos de carbono en el que de uno a tres de los átomos de carbono se ha(n) sustituido por uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Un grupo heterociclilo puede ser, por ejemplo, monocíclico o bicíclico. En un grupo heterociclilo bicíclico puede haber uno o más heteroátomos en cada anillo, o solamente en uno de los anillos. Un heteroátomo es preferentemente O o N. Los grupos heterocíclicos que  
10 contienen un átomo de nitrógeno adecuado incluyen los correspondientes N-óxidos.

Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos monocíclicos (también denominados como anillos de heterocicloalquilo monocíclicos) incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y azepanilo.

15 Los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclicos en los que uno de los anillos es no aromático incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo y benzoazepanilo.

Los ejemplos de grupos heterociclilo aromático monocíclicos (también denominados como grupos heteroarilo monocíclicos) incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo, siendo los grupos heterociclilos aromáticos monocíclicos furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo.  
20

Los ejemplos de grupos heterociclilo aromático bicíclicos (también denominados como grupos heteroarilo bicíclicos) incluyen furanilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, oxazolil[4,5-b]piridilo, piridopirimidinilo, isoquinolinilo y benzodroxazol.

25 Los ejemplos de grupos heterociclilo preferidos incluyen piperidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piridilo, pirimidinilo e indolilo. Los grupos heterociclilo preferidos también incluyen tienilo, tiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo e imidazolilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo unido mediante el grupo alquilo, entendiéndose que "cicloalquilo" y "alquilo" tienen los significados anteriormente detallados.

30 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención tienen actividad como ligandos del receptor de estrógenos. Los compuestos de la invención tienen actividad como moduladores del receptor de estrógenos, y pueden ser agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos. Los compuestos de la invención especialmente preferidos tienen actividad como agonista o agonista parcial de ER $\beta$ . Los compuestos preferidos de este tipo son agonistas selectivos del receptor de estrógenos beta (ER $\beta$ ).

35 Por tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor de estrógenos. En particular, los compuestos de la invención que son agonistas o agonistas parciales del receptor de estrógenos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos para los que están indicados agonistas o agonistas parciales selectivos del receptor de estrógenos. Los compuestos de la invención que son antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos para los que están indicados antagonistas o antagonistas parciales selectivos del  
40 receptor de estrógenos.

Las afecciones clínicas para las que está indicado un agonista o agonista parcial incluyen, aunque no de forma limitativa, pérdida de masa ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmune, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retinal, y cáncer de pulmón, colon, mama, útero y próstata, linfoma.  
45

Los compuestos de la invención tienen especial aplicación en el tratamiento o profilaxia de los siguientes: pérdida de masa ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, deterioro cognitivo leve relacionado con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión post-parto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, control de la ira, trastornos de la audición, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, enfermedad autoinmune, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retiniana, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, y la forma de cáncer de las  
55

- 5 vías biliares denominada colangiocarcinoma. Los compuestos de la invención tienen también especial aplicación en el tratamiento o profilaxia de los siguientes: hiperplasia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, septicemia, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario, melanoma, y linfoma (linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T).
- 10 Junto con fármacos conocidos por inducir síntomas vasomotores, los compuestos de la invención son de utilidad de la siguiente forma: junto con los SERM tales como tamoxifeno, en su uso para el tratamiento del cáncer de mama, y raloxifeno, usado para el tratamiento y/o la prevención de la osteoporosis, para aliviar los síntomas vasomotores inducidos por SERM; junto con un inhibidor de la aromataasa, usado para el tratamiento del cáncer de mama o de la endometriosis, para aliviar los síntomas vasomotores inducidos por un inhibidor de la aromataasa; y en pacientes varones con cáncer de próstata que se han sometido a terapia de privación de andrógenos.
- 15 En una realización de la invención, los presentes compuestos son de especial aplicación en el tratamiento o profilaxia de la depresión, depresión perimenopáusica, depresión post-parto, síndrome premenstrual y depresión maníaca.
- El tratamiento o profilaxia de los sofocos (o subidas de calor) en varones, es preferible para pacientes que han tenido una ablación de andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata.
- 20 La expresión "depresión" incluye, aunque no de forma limitativa, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastornos del estado de ánimo debido a una patología médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno afectivo estacional (SAD), depresión postparto y trastorno disofórico premenstrual.
- 25 También se desvela en el presente documento un procedimiento para el tratamiento o profilaxia de una afección en un mamífero mediada por un receptor de estrógenos, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Las afecciones clínicas mediadas por un receptor de estrógenos que se pueden tratar por el procedimiento desvelado en el presente documento son preferentemente las anteriormente descritas.
- 30 También se desvela en el presente documento el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxia de una afección mediada por un receptor de estrógenos. Las afecciones clínicas mediadas por un receptor de estrógenos que se pueden tratar por el procedimiento desvelado en el presente documento son preferentemente las anteriormente descritas.
- 35 La cantidad de principio activo que se necesitará para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto concreto, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, incluido el tipo, especie, edad, peso, sexo, y la afección médica del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno o afección concretos que se van a tratar, así como su gravedad. Un médico, veterinario o especialista médico normal pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, hacer frente o detener el progreso de la afección.
- 40 Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, estarán comprendidas entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal y día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día, y lo más preferible de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para seres humanos adultos. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en la forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, o cuatro veces al día. Adicionalmente, los compuestos preferidos para la presente invención se pueden administrar de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, utilizando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidas por las personas normalmente expertas en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.
- 45 50 Aunque es posible que el principio activo se administre en solitario, es preferible para ello que esté presente en una formulación o composición farmacéutica. En consecuencia, la invención proporciona una formulación que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, y un diluyente, excipiente o transportador farmacéuticamente aceptable (colectivamente denominados en el presente documento como materiales "transportadores"). Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de una formulación farmacéutica como se describe a continuación.
- 55 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa [bolo o infusión], e intraarticular),

inhalación (incluyendo polvos o nieblas de partículas finas que se pueden generar mediante varios tipos de aerosoles presurizados de dosis medida), nebulizadores o insufladores, rectal, intraperitoneal y tópica (incluida dérmica, bucal, sublingual, e intraocular), aunque la vía más probable puede depender de, por ejemplo, la afección y el trastorno del receptor.

5 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el transportador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto en la  
10 formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, píldoras o comprimidos conteniendo cada uno de estos una cantidad predeterminada del principio activo; como polvos o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo como elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o como una emulsión líquida de  
15 aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeado, de manera opcional con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos preparados por compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante,  
20 diluyente inerte, agente de lubricación, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se puede fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo desde el mismo. Los presentes compuestos se pueden administrar, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación extendida. La liberación inmediata o liberación extendida se pueden conseguir mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de la liberación extendida, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también se pueden administrar por vía liposómica.

Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como mejorador de la viscosidad, y edulcorantes o aromatizantes tal como es conocido en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidas en la técnica. Los aglutinantes adecuados  
35 incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los disgregantes incluyen, aunque no de forma limitativa, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar mediante la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos preparados por compresión, o comprimidos criodesecados son formas ilustrativas que se pueden utilizar. Las composiciones ilustrativas incluyen las que formulan en uno o más compuestos presentes con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se incluyen excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar en la adhesión a la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes que controlan la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, agentes deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales pueden combinarse con cualquier transportador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina (cefalina), o fosfatidilcolina (lecitina).  
55

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo suero salino o agua para inyección, inmediatamente antes  
60

de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las composiciones ilustrativas para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables adecuados, tales como manitol, 1,3 butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión adecuados, incluyendo monoglicéridos y diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico, o Cremaphor.

Las composiciones ilustrativas para administración nasal, aerosol o inhalación incluyen soluciones en suero salino, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los transportadores normales tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintético o polietilenglicol. Dichos transportadores suelen ser sólidos a las temperaturas normales, pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluidas pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga. Las composiciones ilustrativas para administración tópica incluyen un transportador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

Las formulaciones en dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

Aunque un compuesto de la invención se puede utilizar como el único principio activo del medicamento, es también posible que el compuesto se utilice junto con uno o más principios activos adicionales. Dichos principios activos adicionales pueden ser compuestos adicionales de acuerdo con la invención, o bien pueden ser agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un agente útil en el tratamiento o prevención de la osteoporosis, un agente útil en la prevención o el tratamiento del cáncer u otro principio farmacéuticamente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma eficaz junto con las cantidades eficaces de otros agentes tales como un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de catepsina K. En una realización preferida, los compuestos de la invención se pueden administrar eficazmente junto con una cantidad eficaz de un antidepresivo. Los ejemplos no limitantes de antidepresivos incluyen inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la monoamina oxidasa, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la recaptación de la dopamina (DRI), opioides, potenciadores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tetracíclicos, inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa, agonistas de la melatonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor liberador de corticotropina, antagonistas del  $\alpha$ -adrenoreceptor, agonistas y antagonistas del receptor 5HT $1\alpha$ , litio y antipsicóticos atípicos. Los ejemplos de antidepresivos de la clase SSRI incluyen fluoxetina y sertralina; ejemplos de antidepresivos de la clase SNRI Venlafaxina, citalopram, paroxetina, escitalopram, fluvoxamina; ejemplos de antidepresivos de la clase SNRI incluyen duloxetina; ejemplos de antidepresivos de las clases DRI y NRI incluyen bupropión; ejemplos de antidepresivos de la clase TCA incluyen atriptilina y dotiepina (dosulepina). Los ejemplos de antipsicóticos atípicos incluyen: los agonistas parciales clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona y dopamina. Los ejemplos no limitativos de ansiolíticos incluyen benzodiazepinas y no benzodiazapinas. Los ejemplos de benzodiazapinas incluyen lorazepam, alprazolam, y diazepam. Los ejemplos de no benzodiazapinas incluyen buspirona (Buspar®), barbituratos y meprobamato. Uno o más de estos antidepresivos adicionales se pueden usar en combinación.

Los ejemplos de fármacos antineoplásicos incluyen tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa, usados en el tratamiento del cáncer de mama.

En el caso de que los sofocos estén inducidos por un tratamiento concreto, se puede usar un compuesto de la invención en terapia combinada con el agente de dicho tratamiento. Los ejemplos no limitativos de dichas terapias de tratamiento combinado incluyen: un compuesto de la invención junto con un tratamiento con tamoxifeno de cáncer de mama, un compuesto de la invención junto con un tratamiento con inhibidor de la aromatasa del cáncer de mama o un compuesto de la invención junto con un tratamiento con raloxifeno de la osteoporosis. Los ejemplos no limitativos de los bisfosfonatos orgánicos anteriormente mencionados incluyen adendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, risedronato, piridronato, pamidronato, tiludronato, zoledronato, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Los bisfosfonatos orgánicos preferidos incluyen alendronato y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. El más preferido es alendronato monosódico trihidrato.

La dosificación precisa del bisfosfonato variará con el calendario de dosificación, la potencia oral del bisfosfonato particular seleccionado, la edad, tamaño, sexo y estado del mamífero o ser humano, la naturaleza y la gravedad del trastorno que se va a tratar, y otros factores médicos y físicos relevantes. Así, una cantidad farmacéuticamente eficaz precisa no se puede especificar por adelantado y el cuidador o el especialista médico puede determinarla fácilmente.

5 Una cantidad adecuada se puede determinar mediante experimentación rutinaria a partir de modelos animales y estudios clínicos con seres humanos. Generalmente, se selecciona una cantidad adecuada de bisfosfonato para obtener un efecto inhibitor de la resorción del hueso, es decir, se administra una cantidad inhibitor de la resorción del hueso del bisfosfonato. Para seres humanos, una dosis oral eficaz de bisfosfonato es de forma típica de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6000 µg/kg de peso corporal y preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 µg/kg de peso corporal.

Para composiciones orales humanas que comprenden alendronato, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, una dosis unitaria comprende de forma típica de aproximadamente 8,75 mg a aproximadamente 140 mg del compuesto de alendronato, en un peso base de ácido alendronico activo, es decir, sobre la base del correspondiente ácido.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por estrógenos. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar por separado en momentos diferentes durante el ciclo de terapia o en paralelo en formas combinadas divididas o individuales. La presente invención se debe entender, por tanto, incluso de todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante, y el término "administrar" se debe interpretar en consecuencia. Se deberá entender que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con otros agentes útiles para tratar las afecciones mediadas por estrógenos incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar tratamiento relacionados con el funcionamiento de estrógenos.

25 Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la técnica.

Cuando los compuestos de la invención se utilizan junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tanto en paralelo como secuencialmente, se prefieren las siguientes relaciones de combinación e intervalos de dosificación:

30 Cuando se combina con un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de catepsina K, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en una relación de peso con el agente adicional comprendida en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.

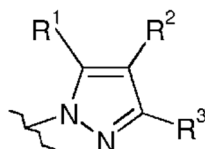
Los compuestos de la invención tal como se han descrito anteriormente son de utilidad, opcionalmente en forma marcada, como agente diagnóstico para el diagnóstico de afecciones asociadas con un funcionamiento incorrecto del receptor de estrógenos. Por ejemplo, dicho compuesto puede estar marcado radioactivamente.

35 Los compuestos de la invención como se han descrito anteriormente, opcionalmente en forma marcada, también son de utilidad como compuesto de referencia en procedimientos para descubrir otros agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos. Así, se desvela en el presente documento un procedimiento para descubrir un ligando del receptor de estrógenos que comprende el uso de un compuesto de la invención o de un compuesto de la invención en forma marcada, como compuesto de referencia. Por ejemplo, dicho procedimiento puede implicar un experimento de unión competitiva en el que la unión de un compuesto de la invención con el receptor de estrógenos se induce por la presencia de un compuesto adicional que tiene características de unión al receptor de estrógenos, por ejemplo, características de unión al receptor de estrógenos más fuertes que el compuesto de la invención en cuestión.

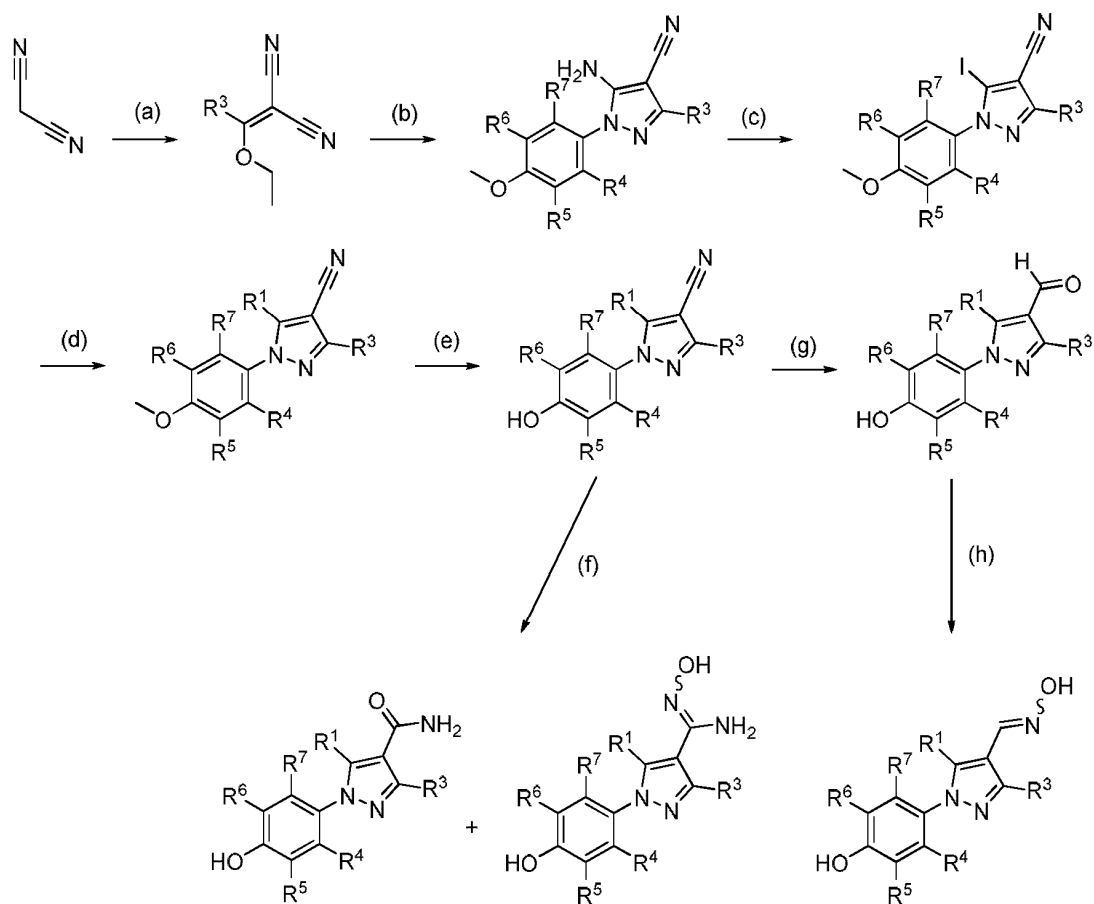
45 Un experto en la materia puede imaginar numerosas rutas sintéticas para obtener los compuestos de la presente invención y las posibles rutas sintéticas descritas a continuación no limitan la invención. Existen en las referencias muchos procedimientos para la síntesis de pirazoles, por ejemplo: Heterocyclic Chemistry, Joule, J. A.; Mills, K. 2000. Numerosas posibles rutas sintéticas se muestran esquemáticamente a continuación. Cuando sea adecuado, cualquier compuesto de acuerdo con la invención inicialmente producido se puede convertir en otro compuesto de acuerdo con la invención por procedimientos conocidos.

### Procedimiento general I

50 El siguiente procedimiento general se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que G representa



y R<sup>2</sup> es -CH=N-OH o -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH.

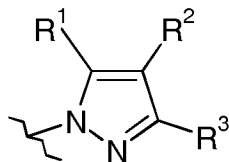


(a) 1,1,1-trietoxialcano,  $AC_2O$ ; (b) (4-metoxifenil)hidrazina (EtOH); (c) nitrito de isoamilo, diyodometano (MeCN); (d)  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $R^1SnBu_3$  (DME/dioxano); (e)  $BBr_3$  ( $CH_2Cl_2$ ); (f)  $NH_2OH$  (MeOH/agua); (g) DIBAL-H ( $CH_2Cl_2$ ); (h)  $NH_2OH \cdot HCl$ , py (EtOH)

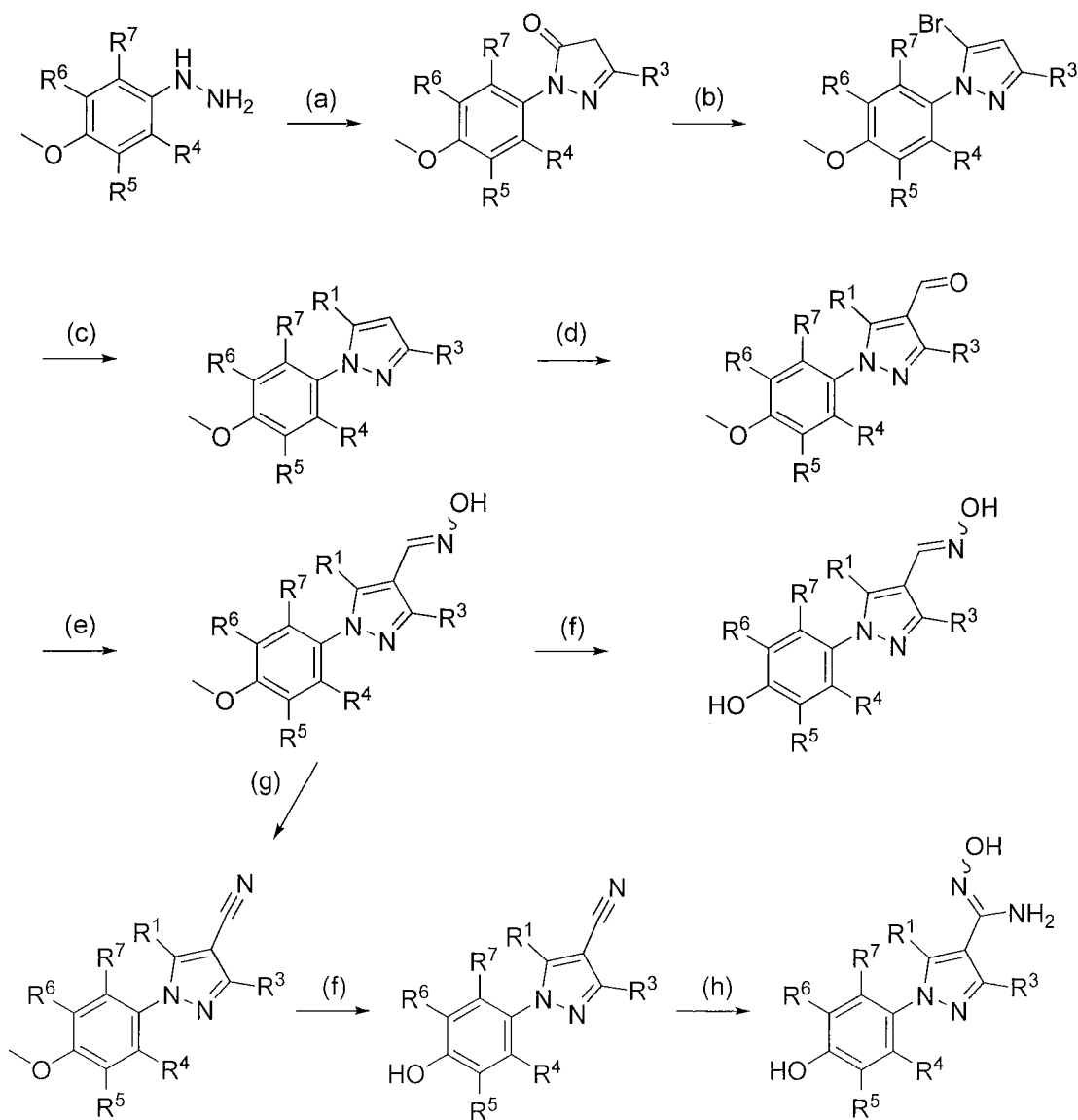
- 5 El Procedimiento general I como se muestra en el esquema de reacción anterior se utilizó en la síntesis de los siguientes Ejemplos: 1-3, 17-37, 39, 54 y 55. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en los Ejemplos 1, 2, 3, 4 y 5.

#### Procedimiento general II

- 10 El siguiente procedimiento general se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que G representa



y  $R^2$  es  $-CH=N-OH$  o  $-C(NH_2)=N-OH$ .

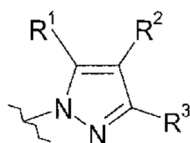


(a)  $R^3C(O)CH_2CO_2Et$ , AcOH,  $Et_3N$ ; (b)  $PBr_3$  (MeCN); (c)  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $R^1B(OH)_2$ ,  $K_2CO_3$ , NaI (dioxano/agua); (d)  $POCl_3$ , DMF (tolueno); (e)  $NH_2OH \cdot HCl$ , piridina (EtOH); (f)  $BBr_3$  (DCM); (g)  $Ac_2O$ ; (h)  $NH_2OH$  (DMSO/água)

- 5 El Procedimiento general II como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó en la síntesis de los ejemplos 4 y 5. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en los Ejemplos 4 y 5.

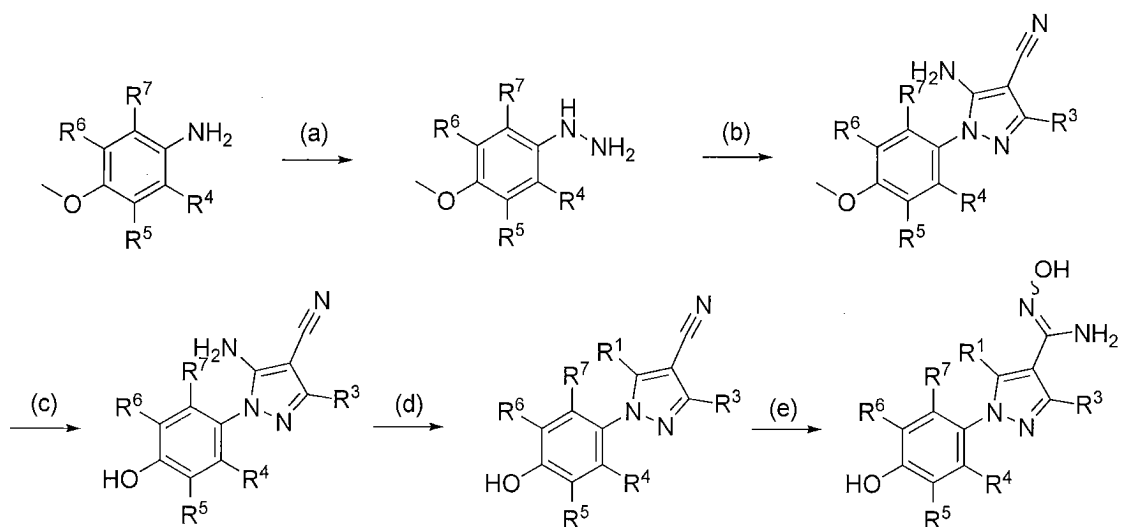
### Procedimiento general III

El siguiente procedimiento general se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que G representa



10

R<sup>1</sup> es un grupo pirrolilo unido mediante su átomo de nitrógeno, y R<sup>2</sup> es ciano o  $-C(NH_2)=N-OH$ .

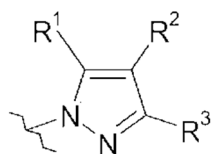


(a)  $\text{NaNO}_2$ , HCl conc.,  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; (b) 2-(1-etoxialquilideno)malononitrilo (EtOH);  
 (c)  $\text{BBr}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); (d) dicarbonilo, AcOH (e)  $\text{NH}_2\text{OH}$  (MeOH/agua)

5 El Procedimiento general III como se muestra en el esquema de reacción anterior se utilizó en la síntesis de los siguientes Ejemplos: 6, 40, 41, 42, 56 y 57. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en el Ejemplo 6.

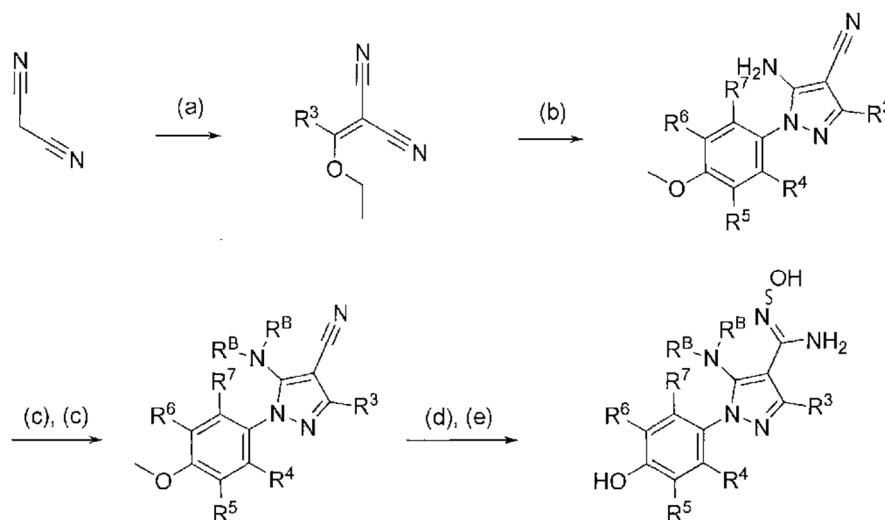
**Procedimiento general IV**

El siguiente procedimiento general se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que G representa



10

$\text{R}^1$  es un grupo  $\text{N}(\text{R}^B)_2$ , y  $\text{R}^2$  es  $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-\text{OH}$ .



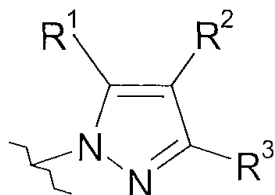
(a) 1,1,1-trietoxialcano,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; (b) (4-metoxifenil)hidrazina (EtOH);  
 (c) LDA,  $\text{R}^B\text{Br}$  (THF); (d)  $\text{BBr}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); (e)  $\text{NH}_2\text{OH}$  (MeOH/agua)

15 El Procedimiento general II como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó en la síntesis del Ejemplo 7. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en el Ejemplo 7.

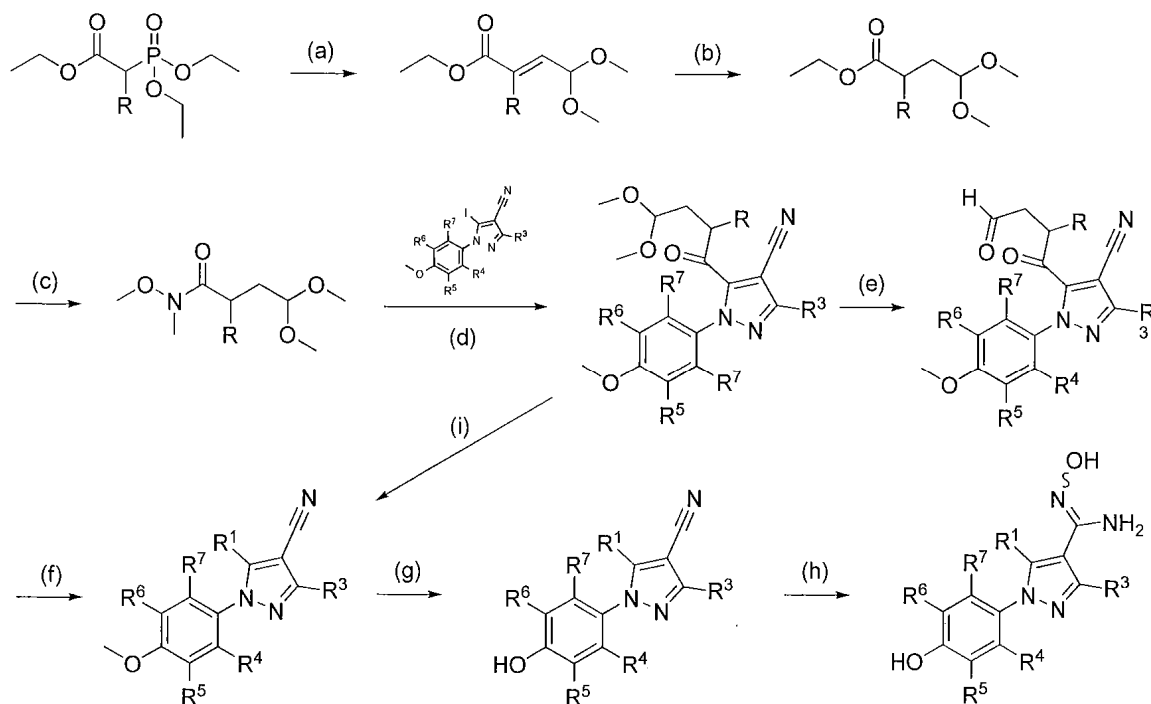


**Procedimiento general V**

El siguiente procedimiento general se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que G representa



R<sup>1</sup> es un grupo pirrolilo unido mediante su átomo de carbono, y R<sup>2</sup> es ciano o -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH.

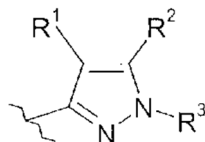


- 5
- (a) 2,2-dimetoxiacetaldehído, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (heptano); (b) PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub> (EtOAc); (c) clorhidrato de N,O-dimetilamina, cloruro de isopropilmagnesio (THF); (d) n-BuLi (Et<sub>2</sub>O); (e) TFA, H<sub>2</sub>O (CHCl<sub>3</sub>); (f) RNH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (g) BBr<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (h) NH<sub>2</sub>OH (MeOH); (i) RNH<sub>2</sub>, HCl<sub>conc.</sub> (MeOH).

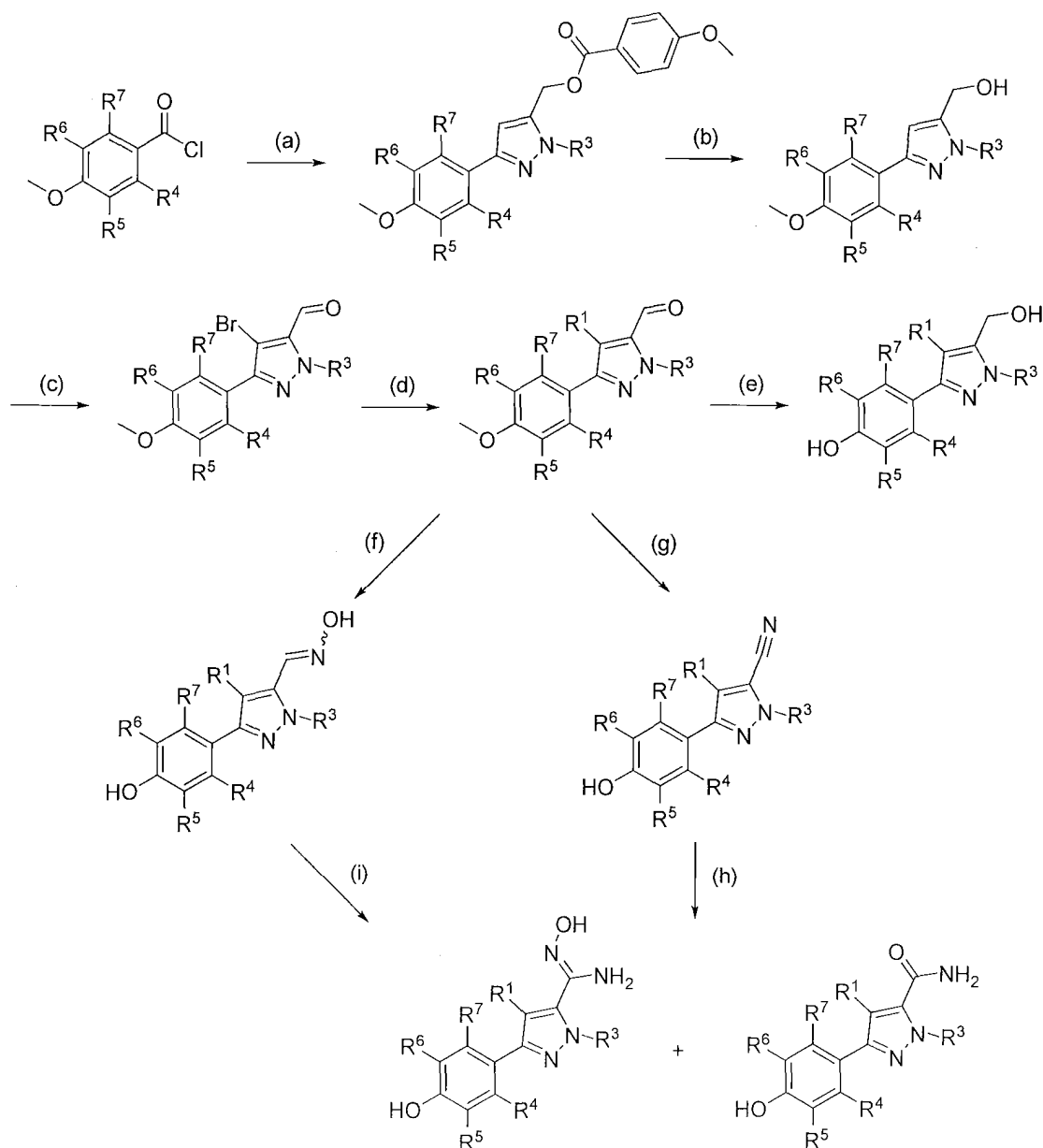
10 El Procedimiento general V como se muestra en el esquema de reacción anterior se utilizó en la síntesis de los siguientes Ejemplos: 8, 9, 10, 43, 44 y 45. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en los Ejemplos 8, 9 y 10.

**Procedimiento general VI**

El siguiente procedimiento general se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que G representa



15 y R<sup>2</sup> es ciano, alquil C<sub>1-6</sub>-OH, -CH=N-OH, -C(O)NH<sub>2</sub>, o -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH.

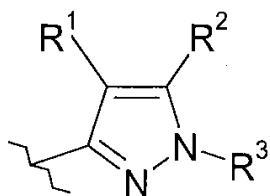


- 5 (a) 1) prop-2-in-1-ol, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, TEA, 2) MeOH, AcOH R<sup>3</sup>NHNH<sub>2</sub>; (b) LiBH<sub>4</sub> (EtOAc); (c) 1) NBS (MeCN) 2) peryodinato de Dess-Martin; (d) R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (DME/H<sub>2</sub>O); (e) 1) LiBH<sub>4</sub> (Et<sub>2</sub>O), 2) BF<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (DCM); (f) 1) NH<sub>2</sub>OHHCl, piridina (EtOH), 2) BF<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (DCM); (g) 1) NH<sub>2</sub>OH HCl, piridina (EtOH), 2) SOCl<sub>2</sub>, 3) BF<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (DCM); (h) NH<sub>2</sub>OH (DMSO/agua); (i) 1) Ac<sub>2</sub>O, 2) NH<sub>2</sub>OH (DMSO/agua)

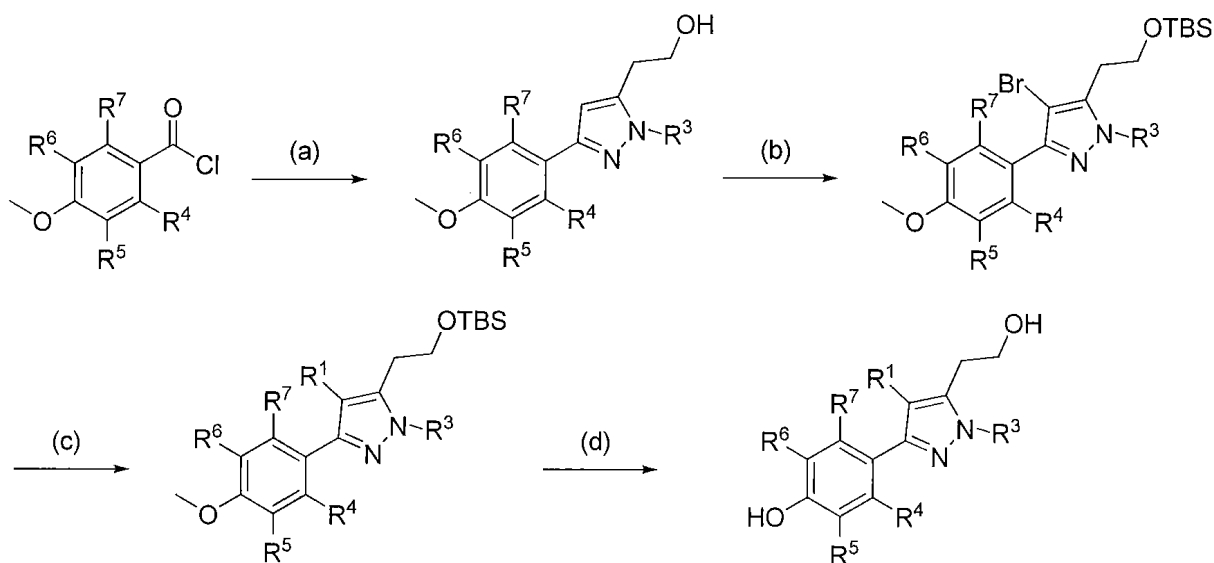
El Procedimiento general VI como se muestra en el esquema de reacción anterior se utilizó en la síntesis de los siguientes Ejemplos: 11, 12, 13, 14, 16, 46, 47, 48, 49, 50, 59, 60, 61, 63, 64 y 65. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en los Ejemplos 11, 12, 13, 14 y 16.

#### 10 Procedimiento general VII

El siguiente procedimiento general se puede usar para preparar compuestos de fórmula (I) en la que G representa



y R<sup>2</sup> es alquil C<sub>1-6</sub>-OH.

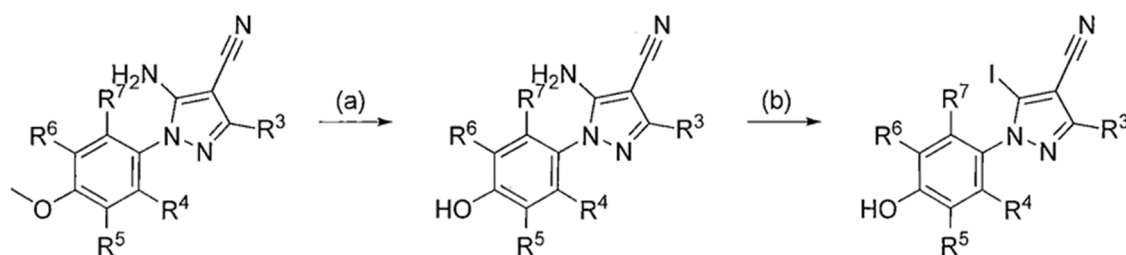


5

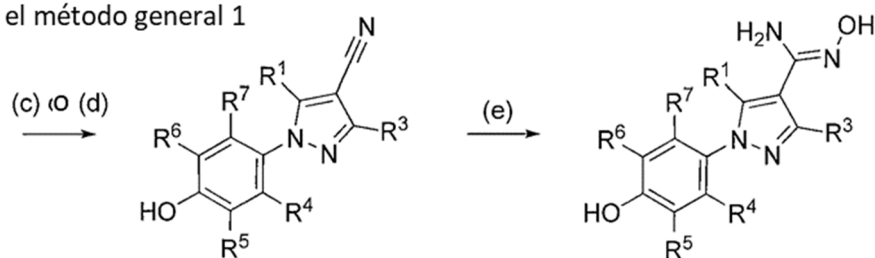
(a) 1) but-3-in-1-ol, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, TEA, 2) AcOH, R<sup>3</sup>NHNH<sub>2</sub> (MeOH); (b) 1) NBS (MeCN), 2) TBSOTf, TEA (DCM); (c) R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (DME/agua); (d) BF<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S (DCM)

El Procedimiento general VII como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó en la síntesis del Ejemplo 15. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en el Ejemplo 15.

### Procedimiento general VIII



Obtenido de acuerdo con el método general 1



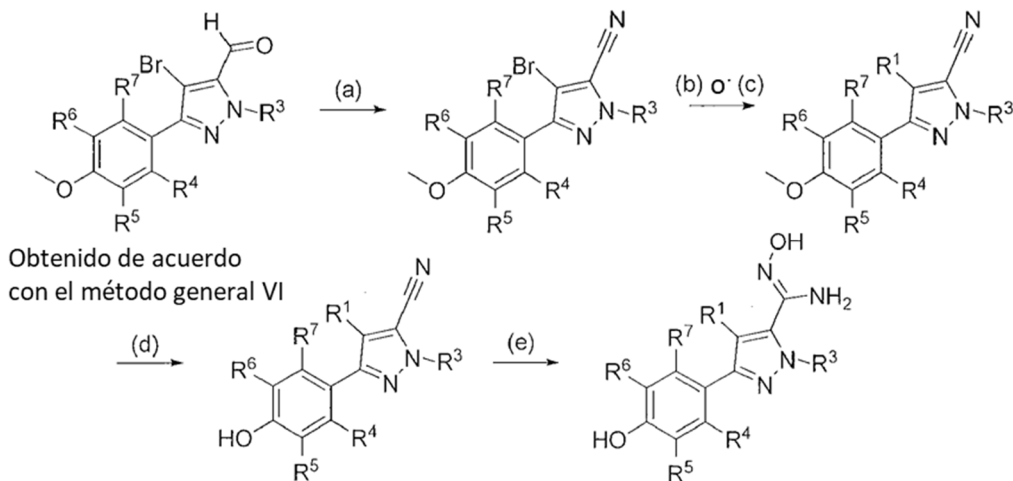
10

(a) BBr<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (b) nitrito de isoamilo, diiodometano (MeCN); (c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>B(OH)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (DME/H<sub>2</sub>O); (d)

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{R}^1\text{SnBu}_3$  (DME/dioxano); (e)  $\text{NH}_2\text{OH}$  (MeOH/agua)

El Procedimiento general II como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó en la síntesis de los Ejemplos 51, 52 y 53. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en los Ejemplos 51 y 52.

## 5 Procedimiento general IX



(a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , piridina (EtOH); (b)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{R}^1\text{SnBu}_3$ , trio-tolilfosfina (DMF); (c)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{R}^1\text{B}(\text{OH})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (DME/ $\text{H}_2\text{O}$ ); (d)  $\text{BF}_3\text{SMe}_2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); (e)  $\text{NH}_2\text{OH}$  (DMSO/ $\text{H}_2\text{O}$ )

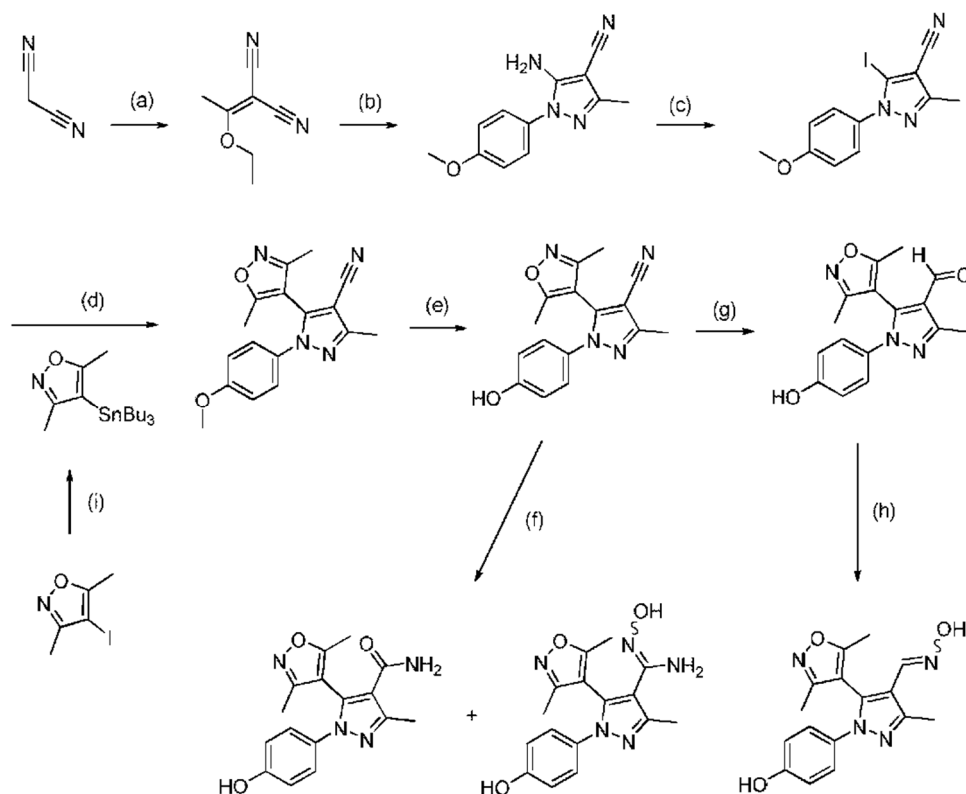
10 El Procedimiento general II como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó en la síntesis de los Ejemplos 58, 66, 67 y 68. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en los Ejemplos 58 y 66.

### Ejemplos 1, 2 y 3

**5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (E1)**

15 **5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (E2)** (no incluido en la presente invención)

**5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima (E3)**



(a) 1,1,1-trietoxietano, Ac<sub>2</sub>O; (b) (4-metoxifenil)hidrazina (EtOH); (c) nitrito de isoamilo, diyodometano (MeCN); (d) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 3,5-dimetil-4-(tributilstannil)isoxazol (DME/dioxano); (e) BBr<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (f) NH<sub>2</sub>OH (MeOH/agua); (g) DIBAL-H (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (h) NH<sub>2</sub>OH·HCl, py (EtOH) (i) cloruro de tributilestaño, n-BuLi (THF)

5

### Esquema 1

**Etapla (a):** A una solución en agitación de malononitrilo (2,64 g, 40,0 mmol) en anhídrido acético (9 ml) se añadió 1,1,1-trietoxietano (6,48 g, 40,0 mmol). La solución se agitó durante 15 h a temperatura de reflujo, se enfrió y se vertió sobre agua. La mezcla se extrajo con éter, y el extracto orgánico se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y después salmuera. La solución se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar como resultado un sólido que se identificó como 2-(1-etoxietilideno)malononitrilo (4,35 g, 80 %). El procedimiento se adaptó de J. Med. Chem. 2004, 47, 5894-5911.

10

**Etapla (b):** A una solución en agitación de 2-(1-etoxietilideno) malononitrilo (958 mg, 7,04 mmol) en EtOH (12 ml) se añadió (4-metoxifenil)hidrazina (1,12 g, 8,09 mmol). (Antes de usar la hidrazina, su sal de HCl se lavó con NaHCO<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se concentró y se usó directamente.) La solución se calentó a 105 °C en el horno microondas durante 20 minutos. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y el extracto orgánico se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La solución se secó usando un separador de fases y se concentró a presión reducida para obtener 5-amino-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,30 g, 81 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa. El procedimiento se adaptó de J. Med. Chem. 2004, 47, 5894-5911.

15

20

**Etapla (c):** A una solución en agitación de 5-amino-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,30 g, 5,70 mmol) en MeCN (8 ml) se añadió diyodometano (1,93 ml, 23,9 mmol) seguido de nitrito de isoamilo (0,19 ml, 1,42 mmol). El recipiente de reacción se calentó usando una pistola calefactora para iniciar la reacción. Después, se añadió el resto del nitrito de isoamilo (1,72 ml, 12,8 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 50 °C. La reacción se concentró en sílice y se purificó usando gel de sílice (Heptano-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:0 to 0:1) produjo 5-yodo-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,45 g, 75 %).

25

**Etapla (d):** 5-yodo-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (450 mg, 1,33 mmol), 3,5-dimetil-4-(tributilstannil)isoxazol (907 mg, 2,35 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (186 mg, 0,27 mmol), se mezclaron con 1 ml de dioxano desgasificado y 1 ml de DME desgasificado bajo atmósfera de nitrógeno en un vial para microondas. La reacción se realizó a 145 °C en el microondas durante 30 min. Se añadió agua, se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró con un separador de fases. La fase orgánica se evaporó y el residuo se purificó usando sílice para dar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (555 mg, >100 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

30

**Etapa (e):** 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metiloxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (555 mg, 1,33 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y BBr<sub>3</sub> (solución 1 M en DCM, 7 ml, 7,0 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua, y el producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Filtración a través de un separador de fases, concentración y purificación usando sílice produjo 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (303 mg, 78 %).

**Etapa (f):** Se preparó una solución de hidroxilamina. Hidroxilamina-HCl (26 mg, 0,37 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (32 mg, 0,37 mmol) disueltos en agua (0,2 ml), metanol (0,4 ml) se agitó durante 2 min hasta que cesó el desprendimiento de gases, la mezcla se filtró y se desgasificó (N<sub>2</sub>). Esto se añadió al 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (11 mg, 0,037 mmol) y se agitó a 130 °C durante 30 min en el microondas. Se añadieron EtOAc y salmuera y las fases se separaron. La purificación usando HPLC preparativa produjo **E1** 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (2,52 mg, 7,71 µmol, 21 %) CL/EM m/z: 328,19 (M+H), 326,22 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,10 m 2H; 6,84 m 2H; 2,36 s 3H; 2,10 s 3H; 1,89 s 3H. El material de partida 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (no incluido en la presente invención) se recuperó (0,99 mg, 3,36 µmol) así como **E2** 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (3,22 mg, 0,01 mmol) CL/EM m/z: 313,17 (M+H), 311,22 (MH); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,10 m 2H; 6,85 m 2H; 2,47 s 3H; 2,12 s 3H; 1,95 s 3H. La identificación del Ejemplo 6 mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

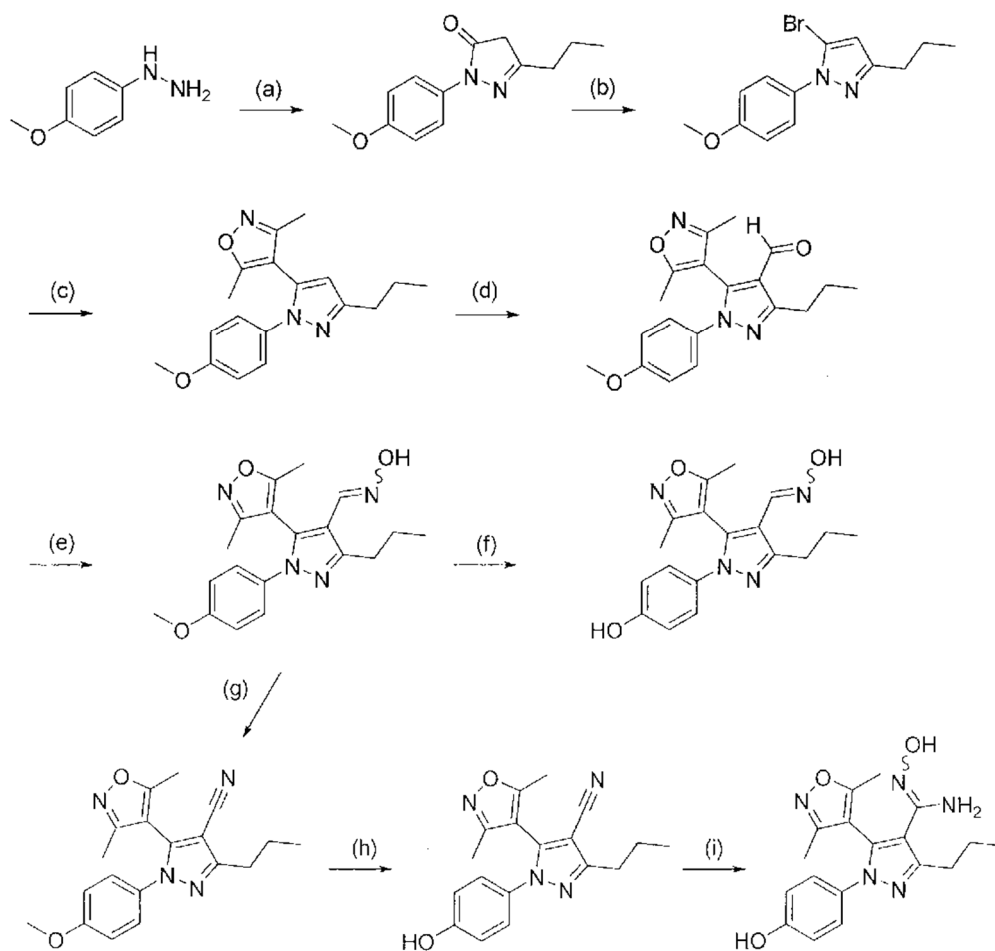
**Etapa (g):** A una solución en agitación de 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (69 mg, 0,23 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) seco bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C se añadió DIBAL-H (solución 1 M en hexano, 1,17 ml, 1,17 mmol) durante aproximadamente 10 min. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente. Tras 1 h la reacción se enfrió de nuevo hasta -78 °C y se añadió cuidadosamente EtOH (1 ml) seguido por HCl 3 M (6 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y después de la concentración sobre sílice y la purificación (lecho corto de gel de sílice) EtOAc:heptano 1:1 produjo 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído con rendimiento cuantitativo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Etapa (h):** El 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído semibruto se mezcló con clorhidrato de hidroxilamina (100 mg, 0,014 mmol) y piridina (0,15 ml) en etanol seco (1,5 ml) y se calentó a 150 °C durante 10 min en el microondas. Se añadieron HCl 1 M y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases se separaron. La oxima se purificó sobre HPLC preparativa para dar **E3** 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima (37 mg, 50 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto era aproximadamente una mezcla 1:1 de los isómeros de oxima (E) y (Z). CL/EM m/z: 313,17 (M+H), 311,19 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,83 s 1H; 7,13 m 2H; 6,87 m 2H; 2,41 s 3H; 1,88 s 3H.

**Etapa (i):** *n*-BuLi (solución 1,6 M en hexanos, 6 ml, 9,6 mmol) se añadió a una solución enfriada (-78 °C) de 4-yodo-3,5-dimetilisoxazol (1,47 g, 6,60 mmol) en THF (24 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 15 min, se añadió cloruro de tributilestaño (26 ml, 9,60 mmol) y la reacción se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante HCl 1 M, se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases se separaron y los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida con heptano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75:25 - 0:100) para dar 3,5-dimetil-4-(tributilestannil)isoxazol (1,00 g, 39 %).

#### Ejemplo 4 y 5 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima (E4)

#### 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carboximidamida (E5)



(a) 3-oxohexanoato de etilo, AcOH, Et<sub>3</sub>N; (b) PBr<sub>3</sub> (MeCN); (c) ácido Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> NaI (dioxano/agua); (d) POCl<sub>3</sub>, DMF (tolueno); (e) NH<sub>2</sub>OH·HCl, piridina (EtOH); (f) BBr<sub>3</sub> (DCM); (g) Ac<sub>2</sub>O; (h) BBr<sub>3</sub> (DCM); (i) NH<sub>2</sub>OH (DMSO/agua)

5

### Esquema 2

10

**Etapa (a):** A una suspensión de 3-oxohexanoato de etilo (0,58 ml, 3,62 mmol) y (4-metoxifenil)hidrazina (0,50 g, 3,62 mmol) en AcOH (3,5 ml) se añadió Et<sub>3</sub>N (0,58 ml, 4,16 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 30 h. El disolvente se eliminó mediante evaporación, y el residuo se disolvió en DCM/EtOAc, que se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido por agua y se secó usando un separador de fases. La concentración al vacío y la purificación mediante cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O 3:1) produjo 1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-5(4H)-ona (495 mg, 59 %).

15

**Etapa (b):** 1-(4-Metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-5(4H)-ona (495 mg, 2,13 mmol) se introdujo en un tubo de microondas y se cerró, se añadieron MeCN (2,1 ml) y PBr<sub>3</sub> (6,4 ml, 68,2 mmol) mediante una jeringa y la reacción se agitó a 150 °C durante 40 min en el microondas. El producto se vertió sobre hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó de la fase acuosa y se evaporó. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O, 1:1) para dar 5-bromo-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol (287 mg, 46 %).

20

**Etapa (c):** 5-Bromo-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol (287 mg, 0,97 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico (274 mg, 1,94 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (806 mg, 5,83 mmol), yoduro de sodio (291 mg, 1,94 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (90 mg, 0,08 mmol) se mezclaron con dioxano desgasificado (1 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) desgasificada bajo atmósfera de nitrógeno en un vial de microondas. La reacción se calentó a 150 °C durante 20 min. La mezcla en bruto se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La fase orgánica se separó de la fase acuosa, se secó usando un separador de fases y se evaporó. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O, 90:10) para dar 4-(1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (178 mg, 59 %).

25

**Etapa (d):** Se añadió oxicloriguro de fósforo (599 µl, 6,42 mmol) gota a gota a N,N-dimetilformamida seca, (497 µl, 6,42 mmol) en tolueno (0,6 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió 4-(1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-5-il)-3,5-dimetilisoxazol (160 mg, 0,51 mmol), disuelto en tolueno (0,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 20 minutos en el microondas. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, se usó

un separador de fases para separar y secar la fase orgánica. La filtración a través de un lecho de gel de sílice corto produjo el 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbaldehído semibruto se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 **Etapa (e):** El 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbaldehído semibruto de la etapa (d) se mezcló con clorhidrato de hidroxilamina (200 mg, 2,89 mmol) y piridina (0,3 ml, 3,71 mmol) en etanol seco (3 ml) y se calentó a 150 °C durante 10 minutos en el microondas. Se añadieron HCl 1 M y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y las fases se separaron. La oxima se purificó mediante HPLC preparativa, para dar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima (13 mg, 0,037 mmol).

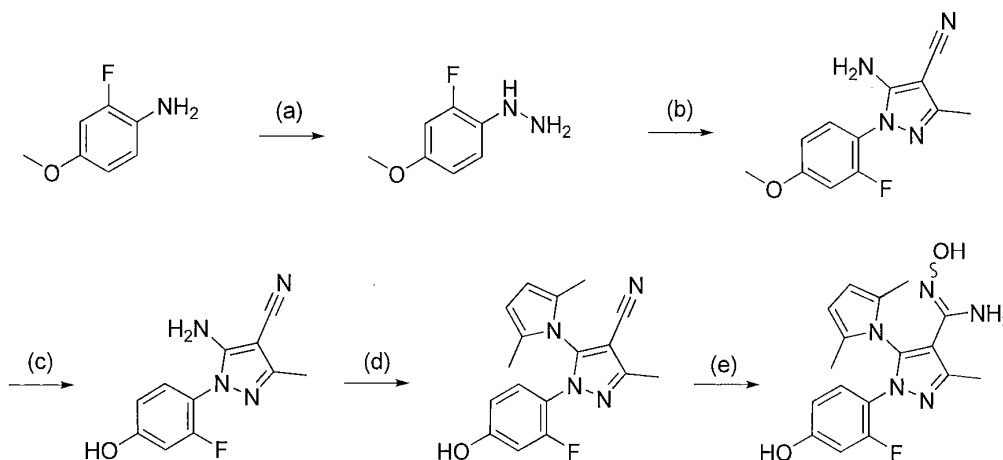
10 **Etapa (f):** 10 % del (E)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima en bruto (1,2 mg, 0,003 mmol) de la etapa (e) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y se añadió BBr<sub>3</sub> (solución 1 M en DCM, 0,4 ml, 0,37 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron agua y DCM, y las fases se separaron. La fase orgánica se purificó mediante HPLC preparativa para obtener **E4** 5-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima (0,58 mg, 3 % en tres etapas). La identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 341,16 (M+H), 339,25 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,84 s 1H; 7,14 m 2H; 6,85 m 2H; (faltando m 2H bajo atmósfera de H<sub>2</sub>O); 2,18 s 3H; 1,85 s 3H; 1,75 m 2H; 0,99 t (7.6Hz) 3H.

15 **Etapa (g):** 90 % del (E)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima (12 mg, 0,034 mmol) en bruto de la etapa (e) se disolvió en anhídrido acético y se calentó a 140 °C durante 40 minutos en el microondas. La mezcla de reacción se concentró sobre sílice y se filtró a través de un lecho de sílice para obtener 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (12 mg, 100 %).

20 **Etapa (h):** (3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-metoxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (12 mg, 0,036 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y se añadió BBr<sub>3</sub> (solución 1 M en DCM, 0,3 ml, 0,28 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y DCM, y las fases se separaron. La fase orgánica se purificó sobre un lecho de sílice para dar 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (5,4 mg, 47 %).

25 **Etapa (i):** Una solución 2 M neutra de clorhidrato de hidroxilamina y NaOH en agua (0,5 ml, 1,0 mmol) se añadió a 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (5,4 mg, 0,017 mmol) en DMSO (0,5 ml) y se agitó a 65 °C durante la noche. La CLEM en bruto de la mezcla de reacción mostró un 41 % de producto, 38 % de amida y 21 % de material de partida. La purificación usando HPLC preparativa produjo **E5** 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carboximidamida (1,42 mg, 24 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 356,2 (M+H), 354,21 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,11 m 2H; 6,85 m 2H; 2,77 m 2H; 2,11 s 3H; 1,88 s 3H; 1,75 m 2H; 0,98 t (7,5Hz) 3H.

**Ejemplo 6** **5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (E6)**



40 (a) NaNO<sub>2</sub>, HCl conc., SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O; (b) 2-(1-etoxietilideno)malononitrilo (EtOH);  
(c) BBr<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (d) acetoniacetona, AcOH (e) NH<sub>2</sub>OH (MeOH/agua)

**Esquema 3**



**Etapa (a):** A una suspensión en agitación intensa de clorhidrato de 2-fluoro-4-metoxianilina (665 mg, 3,7 mmol) en HCl conc. (5,5 ml) enfriada a 0 °C se añadió una solución enfriada de NaNO<sub>2</sub> (312 mg, 4,5 mmol) en H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min. Una solución enfriada de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (3,4 g, 15,0 mmol) en HCl conc. (5,5 ml) se añadió lentamente a continuación a la solución de sal de diazonio. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min, y la reacción se filtró. El precipitado recogido se lavó sobre el filtro con varias porciones grandes de éter y se secó al vacío. El sólido se disolvió en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo y se secó usando un separador de fases. La evaporación produjo (2-fluoro-4-metoxifenil) hidrazina (220 mg 38 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El procedimiento se adaptó de J. Med. Chem. 2000, 43, 4701.

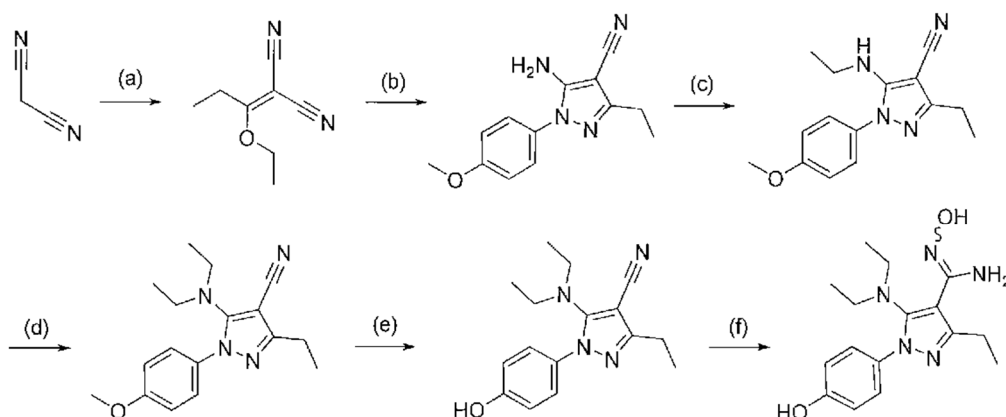
**Etapa (b):** A una solución en agitación de 2-(1-etoxietilideno)malononitrilo (167 mg, 1,23 mmol) se añadió (2-fluoro-4-metoxifenil) hidrazina (220 mg, 1,41 mmol) en EtOH (3 ml). La solución se calentó a 105 °C en el horno microondas durante 30 min. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y HCl 1 M y se separaron, el extracto orgánico se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La solución se secó usando un separador de fases y se concentró a presión reducida para dar 5-amino-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (256 mg, 85 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa (c):** El 5-amino-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo bruto (256 mg, 1,04 mmol) de la etapa anterior se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se añadió BBr<sub>3</sub> (solución 1 M en DCM, 5 ml, 5,0 mmol) y se agitó durante la noche. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1). La solución se secó usando un separador de fases y se concentró a presión reducida para dar 5-amino-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (217 mg, 76 %), que se usó tal cual en la siguiente etapa.

**Etapa (d):** Una solución de 5-amino-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (100 mg, 0,43 mmol) y acetilacetona (507 µl, 4,31 mmol) en ácido acético glacial (3 ml) se calentó a 140 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo usando EtOAc y se evaporó, se añadió tolueno y se volvió a evaporar, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y sílice se añadieron finamente y la mezcla se evaporó a sequedad. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (lecho corto) produjo 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (132 mg, 99 %) en forma de una mezcla 1:1 con el material de partida, acetilacetona. El producto se usó tal cual en la siguiente etapa.

**Etapa (e):** Hidroxilamina (solución al 50% en peso en agua, 0,8 ml, 13,5 mmol) se añadió a 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (28 mg, 0,09 mmol) disuelto en MeOH (1,6 ml). La reacción se calentó a 150 °C en el horno microondas durante 15 min. La purificación usando HPLC preparativa produjo 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (8,68 mg, 28 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 344,14 (M+H), 342,25 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,13 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,68 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 2,40 (s, 3H) y 1,95 (s, 6H).

#### Ejemplo 7 5-(dietilamino)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida (E7)



(a) 1,1,1-trietoxipropano, Ac<sub>2</sub>O; (b) (4-metoxifenil)hidrazina (EtOH); (c) LDA, EtBr (THF); (d) LDA, EtBr (THF); (e) BBr<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (f) NH<sub>2</sub>OH (MeOH/agua)

#### Esquema 4

**Etapa (a):** A una solución en agitación de malononitrilo (2,64 g, 40,0 mmol) en anhídrido acético (9 ml) se añadió 1,1,1-trietoxipropano (8,04 g, 40,0 mmol). La solución se agitó durante 15 h a temperatura de reflujo, se enfrió y se vertió sobre agua. La mezcla se extrajo con éter, y el extracto orgánico se lavó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>

y después salmuera. La solución se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró a presión reducida para da como resultado un sólido que se identificó como 2-(1-etoxipropilideno)malononitrilo (5,80 g, 97 %). El procedimiento se adaptó de J. Med. Chem. 2004, 47, 5894-5911.

5 **Etapa (b):** A una solución en agitación de 2-(1-etoxietilideno) malononitrilo (1,00 g, 6,66 mmol) en EtOH (8 ml) se añadió (4-metoxifenil)hidrazina (1,29 g, 9,32 mmol). (Antes de usar la hidrazina, su sal de HCl se lavó con  $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se concentró y se usó directamente.) La solución se calentó a 105 °C en el horno microondas durante 20 min. Se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y el extracto orgánico se lavó con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ . La solución se secó usando un separador de fases y se concentró a presión reducida para obtener 5-amino-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,38 g, 85 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa. El procedimiento se adaptó de J. Med. Chem. 2004, 47, 5894-5911.

10 **Etapa (c):** A 5-amino-3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (0,50 g, 2,06 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se añadió LDA (0,6 M in THF, 4,5 ml, 2,7 mmol) y se agitó durante 5 min, seguido por EtBr (500  $\mu\text{l}$ , 6,81 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó usando HCl 1 M que se extrajo con EtOAc. Tras secar usando  $\text{MgSO}_4$ , y evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice para obtener 3-etil-5-(etilamino)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (130 mg, 23 %).

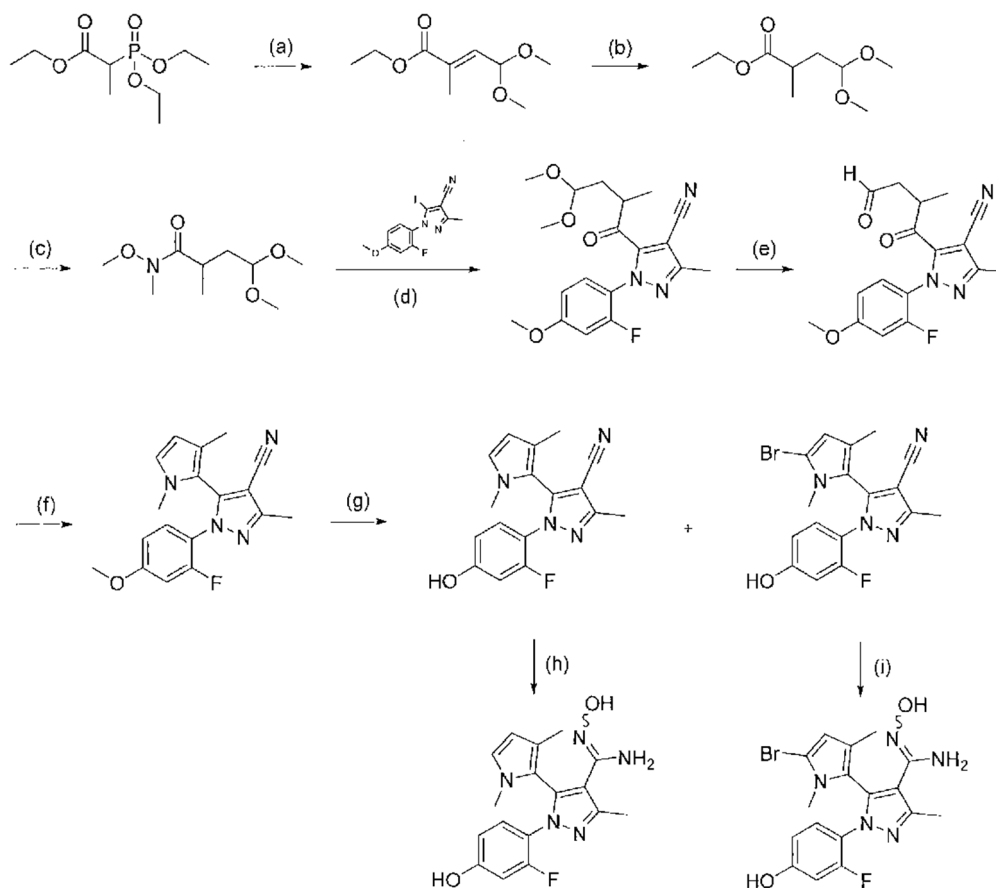
15 **Etapa (d):** 3-etil-5-(etilamino)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (130 mg, 0,48 mmol) en THF (2,4 ml) a -78°C se añadió LDA (solución 0,6 M en THF, 1,0 ml, 0,6 mmol) y se agitó durante 5 min, seguido por EtBr (118  $\mu\text{l}$ , 1,5 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua, y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó usando HCl 1 M que se extrajo con EtOAc. Tras secar usando  $\text{MgSO}_4$ , y evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó usando cromatografía en gel de sílice para obtener 3-etil-5-(etilamino)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (39 mg, 27 %).

20 **Etapa (e):** El 5-(dietilamino)-3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (39 mg, 0,13 mmol) de la etapa anterior se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) y se añadió  $\text{BBr}_3$  (solución 1 M en DCM, 1 ml, 1,0 mmol) y se agitó durante la noche. Se añadieron  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua y las fases se separaron, la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1). La solución se secó usando un separador de fases y se concentró a presión reducida. La purificación usando HPLC preparativa produjo 5-(dietilamino)-3-etil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (36 mg, 97 %).

25 **Etapa (f):** Se añadió hidroxilamina (solución al 50% en peso en agua, 0,45 ml, 7,3 mmol) se añadió a 5-(dietilamino)-3-etil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (16 mg, 0,06 mmol) disuelto en DMSO (1 ml) en un vial de microondas. La reacción se calentó a 160 °C en el horno microondas durante 30 min. La purificación usando HPLC preparativa produjo (Z)-5-(dietilamino)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida (6,22 mg, 35 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN  $^1\text{H}$  mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 318,29 (M+H), 316,32 (M-H); RMN  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 500 MHz): 7,40 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 2,96 (c, 4H, J=7,2Hz), 2,65 (c, 2H, J=7,4Hz), 1,19 (t, 3H, J=7.4Hz) y 0,95 (t, 6H, J = 7,2 Hz).

30 **Ejemplos 8 y 9** 5-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (E8)

35 5-(5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (E9)



(a) 2,2-dimetoxiacetaldehído,  $K_2CO_3$  (heptano); (b)  $PtO_2$ ,  $H_2$  (EtOAc); (c) clorhidrato de N,O-dimetilamina, cloruro de isopropilmagnesio (THF); (d) n-BuLi (Et<sub>2</sub>O); (e) TFA,  $H_2O$  ( $CH_2Cl_2$ ); (f)  $MeNH_2$  ( $CH_2Cl_2$ ); (g)  $BBr_3$  ( $CH_2Cl_2$ ); (h)  $NH_2OH$  (MeOH) (i)  $NH_2OH$  (MeOH).

5

## Esquema 5

10

**Etapa (a):** A una solución en agitación de 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (450  $\mu$ l, 2,1 mmol) en heptano (5 ml) se añadió 2,2-dimetoxi acetaldehído (60 % en agua, 1,0 ml, 4,2 mmol). La solución se agitó durante 15 h a 60 °C. Tras enfriar la reacción, se añadió agua y la mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  y se filtró mediante un separador de fases y un lecho de gel de sílice. La concentración a presión reducida produjo (E)-4,4-dimetoxi-2-metilbut-2-enoato de etilo (480 mg, > 100 %). El procedimiento se adaptó del Tetrahedron 2002, 2533.

15

**Etapa (b):** A una solución en agitación de (E)-4,4-dimetoxi-2-metilbut-2-enoato de etilo (1,32 g, 7,01 mmol) en EtOAc (30 ml) se añadió  $PtO_2$  (51 mg, 0,22 mmol). La suspensión se hidrogenó durante la noche. La filtración con celite, concentración y purificación usando gel de sílice ( $CH_2Cl_2$  - Et<sub>2</sub>O 1:0 a 0:1) produjo 4,4-dimetoxi-2-metilbutanoato de etilo (0,88 g, 66 %).

20

**Etapa (c):** A una solución en agitación de 4,4-dimetoxi-2-metilbutanoato de etilo (90  $\mu$ l, 0,53 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilamina (80 mg, 0,81 mmol) en THF (1 ml) a -20 °C, se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (solución 2 M en THF, 0,8 ml, 1,58 mmol). Tras agitar a -10 °C durante 90 min, la reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc/ $CH_2Cl_2$  y se secó con un separador de fases. La concentración produjo N,N-dimetil-4,4-dimetoxi-2-metilbutanamida (80 mg, 74 %). La RMN en bruto indicó una conversión completa a la amida Weinreb. El producto se usó tal cual en la siguiente etapa.

25

**Etapa (d):** A 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-yodo-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (66 mg, 0,18 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1,5 ml) a -78 °C se añadió n-BuLi (solución 2,5 M en hexano, 0,1 ml, 0,24 mmol). Tras agitar durante 15 min, se añadió N,N-dimetil-4,4-dimetoxi-2-metilbutanamida en Et<sub>2</sub>O (1,5 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 15 horas con calentamiento a -40 °C. La reacción se inactivó con agua y se extrajo usando una mezcla de Et<sub>2</sub>O y DCM. El secado usando un separador de fases seguido por concentración y purificación usando gel de sílice (heptano - EtOAc, 1:0 a 0:1) produjo 5-(4,4-dimetoxi-2-metilbutanoil)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (33 mg, 48 %).

**Etapa (e):** Una solución de 5-(4,4-dimetoxi-2-metilbutanoil)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-

carbonitrilo (33 mg, 0,09 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (1,5 ml) se añadió TFA (0,4 ml) y agua (0,4 ml) y la reacción se agitó 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se separó y la solución acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación, la fase se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Los extractos combinados se secaron con un separador de fases y se concentraron. Se obtuvo el deseado 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-5-(2-metil-4-oxobutanoil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (29 mg, 100 %) y se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

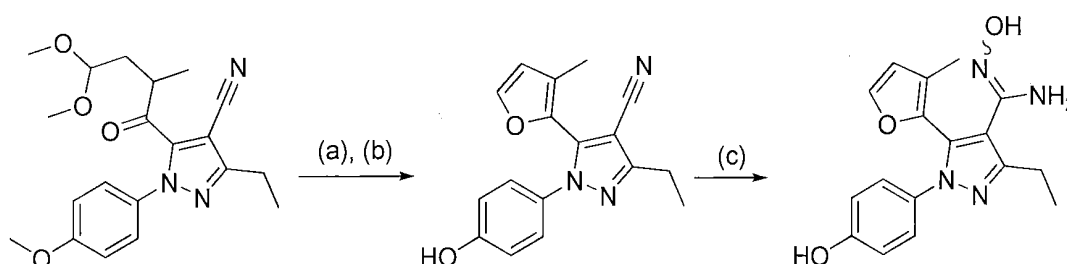
**Etapa (f):** A una solución en agitación de 1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-5-(2-metil-4-oxobutanoil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (29 mg, 0,09 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se añadió metilamina (solución 2,0 M en metanol, 0,61 ml, 1,2 mmol) a temperatura ambiente en un vial de microondas cerrado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y se concentró a presión reducida. La purificación usando un lecho de gel de sílice (heptano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  - 1:0:0 - 1:1:0 - 0:1:0 - 0:1:1) produjo 5-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (20 mg, 62 %).

**Etapa (g):** 5-(1,3-Dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (20 mg, 0,06 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) y se añadió  $\text{BBr}_3$  (solución 1 M en DCM, 0,3 ml, 0,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó usando agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La concentración y purificación usando HPLC preparativa produjo 5-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (10 mg, 53 %). También se aisló 5-(5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (7 mg).

**Etapa (h):** Hidroxilamina (solución 16,3 M en agua, 0,3 ml, 4,8 mmol) se añadió a 5-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (10 mg, 0,032 mmol) en MeOH (0,6 ml) y la reacción se agitó a 150 °C durante 20 min en el reactor de microondas. La reacción en bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar E8 5-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (4,27 mg, 39 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN  $^1\text{H}$  mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 344,12 (M+H), 342,24 (M-H); RMN  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 500 MHz): 8,11 (s, 1H), 7,17 (t, 1H, J=8,8Hz), 6,70 (d, 1H, J=2,87Hz), 6,67 (m, 1H), 6,61 (dd, 1H, J = 2,6, 11,9Hz), 5,83 (d, 1H, J = 2,71), 3,38 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) y 1,72 (s, 3H).

**Etapa (i):** Hidroxilamina (solución 16,3 M en agua, 0,3 ml, 4,8 mmol) se añadió a 5-(5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (7 mg, 0,018 mmol) en MeOH (0,6 ml) y la reacción se agitó a 150 °C durante 20 min en el microondas. La reacción en bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar E9 5-(5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (2,47 mg, 33 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN  $^1\text{H}$  mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 422,00, 424,00 (M+H), 420,09, 422,07 (M-H); RMN  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 500 MHz): 8,11 (s, 1H), 7,20 (t, 1H, J=8,8Hz), 6,86 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H, J = 2,6, 11,9Hz), 3,41 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) y 1,66 (s, 3H).

### Ejemplo 10 3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-5-(3-metilfuran-2-il)-1H-pirazol-4-carboximidamida (E10)



obtenido de acuerdo con el ejemplo 5

(a)  $\text{MeNH}_2$ ,  $\text{HCl}_{\text{conc}}$ . (MeOH); (b)  $\text{BBr}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); (c)  $\text{NH}_2\text{OH}$  (MeOH)

### Esquema 6

**Etapa (a):** A una solución en agitación de 5-(4,4-dimetoxi-2-metilbutanoil)-3-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (20 mg, 0,05 mmol) en MeOH (1,5 ml) se añadieron metilamina (solución 2,0 M en metanol, 0,20 ml, 0,4 mmol) y  $\text{HCl}$  conc. (0,1 ml) a temperatura ambiente en un vial de microondas cerrado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h después se añadió más cantidad de metilamina (solución 2,0 M en metanol, 2,70 ml, 5,4 mmol) y se añadió  $\text{HCl}$  conc. (0,3 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 14 horas. Se añadieron agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida. La purificación usando un lecho de gel de sílice (heptano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  - 1:0:0 - 1:1:0 - 0:1:0 - 0:1:1) produjo 3-etil-1-(4-metoxifenil)-

5-(3-metilfuran-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (5 mg, 0,02 mmol, 30 %).

**Etapa (b):** 3-etil-1-(4-metoxifenil)-5-(3-metilfuran-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (5 mg, 0,02 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) y se añadió BBr<sub>3</sub> (solución 1 M en DCM, 0,3 ml, 0,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó usando agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La concentración produjo un 3-etil-1-(4-hidroxifenil)-5-(3-metilfuran-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (5 mg, 0,02 mmol, 100 %) en bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa.

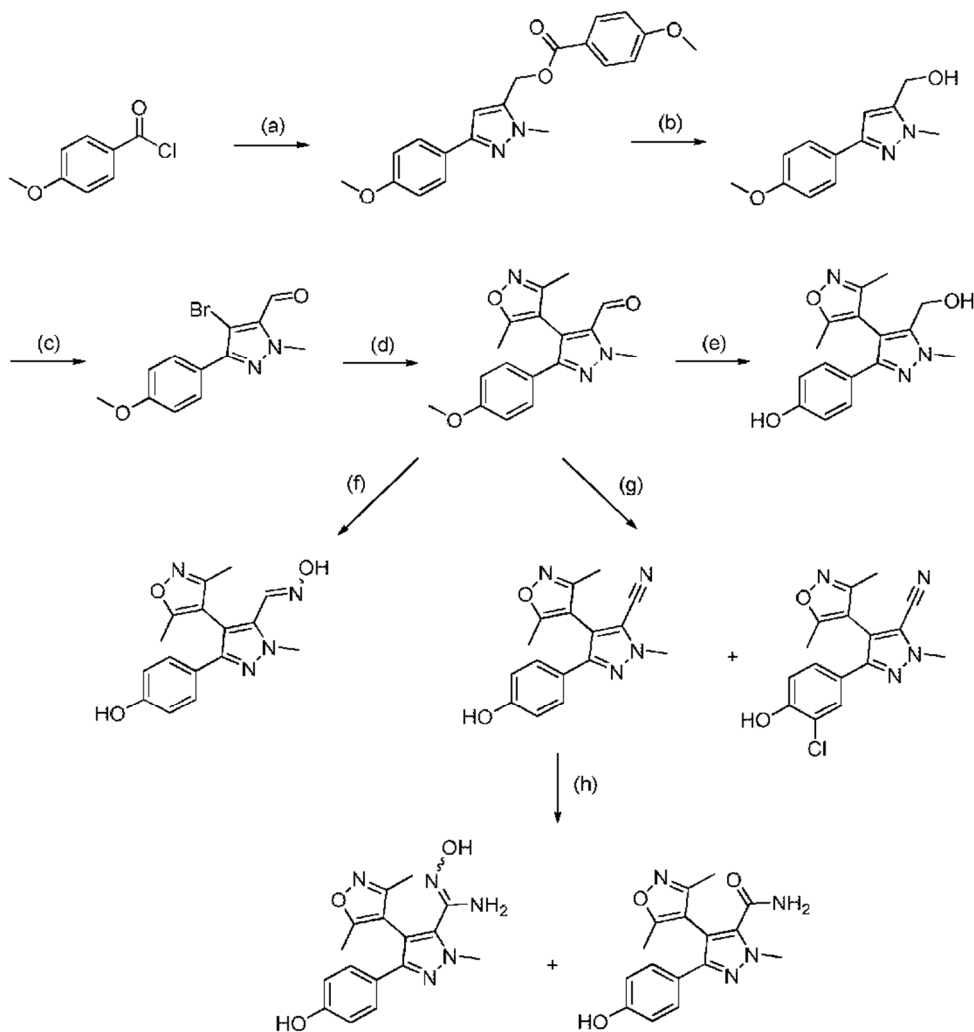
**Etapa (c):** Hidroxilamina (solución 16,3 M en agua, 0,3 ml, 4,8 mmol) se añadió a 3-etil-1-(4-hidroxifenil)-5-(3-metilfuran-2-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (5 mg, 0,02 mmol) en MeOH (0,6 ml) y la reacción se agitó a 150 °C durante 20 min en el reactor de microondas. La reacción en bruto se purificó usando HPLC preparativa para dar 3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-5-(3-metilfuran-2-il)-1H-pirazol-4-carboximidamida (3,34 mg, 63 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 327,1 (M+H), 325,23 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 8,13 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 1,9Hz), 7,05 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,36 (d, 2H, J = 1,9Hz), 2,83 (c, 2H, J = 7,6 Hz), 1,76 (s, 3H), y 1,26 (t, 3H, J = 7,6 Hz).

**Ejemplos 11, 12, 13 y 14 4-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol (E11)** (no incluido en la presente invención)

**4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima (E12)**

**4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida (E13)**

**4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (E14)** (no incluido en la presente invención)



(a) 1) prop-2-in-1-ol, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, TEA, 2) MeOH, AcOH MeNHNH<sub>2</sub>; (b) LiBH<sub>4</sub> (EtOAc); (c) 1) NBS (MeCN) 2) peryodinano de Dess-Martin; (d) ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,

(DME/H<sub>2</sub>O); (e) 1) LiBH<sub>4</sub> (Et<sub>2</sub>O), 2) BF<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S (DCM); (f) 1) NH<sub>2</sub>OH·HCl, piridina (EtOH), 2) BF<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S (DCM); (g) 1) NH<sub>2</sub>OH·HCl, piridina (EtOH), 2) SOCl<sub>2</sub>, 3) BF<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S (DCM); (h) NH<sub>2</sub>OH (DMSO/agua)

### Esquema 7

5 **Etapla (a):** Una mezcla de prop-2-in-1-ol (61,7 mg, 1,10 mmol), cloruro de metoxibenzoilo (396 mg, 2,32 mmol) y trietilamina (229 µl, 1,65 mmol) en THF (2,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 50 min, después PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (30,9 mg, 0,04 mmol), CuI (16,8 mg, 0,09 mmol) y 1,5 equiv. más de trietilamina (167 mg, 1,65 mmol) se añadieron a la mezcla, se desgasificó con N<sub>2</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después MeOH (0,6 ml), AcOH (0,6 ml) y metilhidrazina (118 µl, 2,2 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción y se irradiaron en el microondas a 150 °C durante 25 min. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice para dar 4-metoxibenzoato de (3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metilo (269 mg, 0,76 mmol, 69 %).

15 **Etapla (b):** A una solución de 4-metoxibenzoato de (3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metilo (80,0 mg, 0,23 mmol) en THF/éter (2 ml/3 ml) se añadió LiBH<sub>4</sub> (12,0 mg, 0,44 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. TLC indicó un bajo consumo y se añadió más cantidad de LiBH<sub>4</sub> (12,0 mg, 0,44 mmol) y se agitó durante la noche, se inactivó con agua, y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se concentró y se purificó sobre gel de sílice para dar (3-(4-metoxifenil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (44,0 mg, 0,20 mmol, 89 %).

20 **Etapla (c):** Una solución de (3-(4-metoxifenil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metanol (398 mg, 1,82 mmol) y N-bromosuccinimida (341 mg, 1,91 mmol) en MeCN (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. A la solución se añadió peryodinano de Dess-Martin (812 mg, 1,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para dar 4-bromo-3-(4-metoxifenil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (477 mg, 1,62 mmol, 89 %).

25 **Etapla (d):** Una mezcla de 4-bromo-3-(4-metoxifenil-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (74,5 mg, 0,25 mmol), ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico (53,4 mg, 0,38 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140 mg, 1,01 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14,6 mg, 0,01 mmol) en 1 DME/agua (1 ml/1 ml) se purgó con argón y se irradió en el microondas a 140 °C durante 30 min, se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml) después se añadieron 3 ml de agua. La mezcla se concentró y se purificó sobre gel de sílice para obtener 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (25,6 mg, 0,08 mmol, 33 %).

30 **Etapla (e):** A una solución de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (4,1 mg, 0,013 mmol) en dietil éter (3 ml) se añadió LiBH<sub>4</sub> (12 mg, 0,55 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc, se filtró mediante un separador de fases y se concentró. Al producto en bruto de DCM (1 ml) se añadió BF<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S (solución 1 M en DCM, 0,2 ml, 0,2 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se lavó dos veces con 0,5 ml de DCM, se disolvió en MeOH y se purificó con HPLC preparativa para obtener **E11** 4-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-5-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenol (2,8 mg, 0,009 mmol, 71 %). CL/EM m/z: 299,6 (M+H), 297,7 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 500 MHz): 7,18 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,20 (s, 3H) y 1,87 (s, 3H).

40 **Etapla (f):** Una mezcla de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (9,1 mg, 0,029 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (54,9 mg, 0,79 mmol) y piridina (69 µl, 0,85 mmol) en EtOH seco (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 minutos en el microondas. Se añadieron 1 ml de HCl 2 M y 5 ml de DCM y las fases se separaron. La fase orgánica se filtró a través de un separador de fases y se concentró para dar un producto en bruto, que se disolvió en DCM (0,5 ml). BF<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S (solución 1 M en DCM, 0,5 ml, 0,5 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol para inactivar la reacción y la mezcla se purificó en HPLC preparativa para dar **E12** 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído oxima (3,0 mg, 0,01 mmol, 32 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 313,22 (M+H), 311,21 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) y 1,86 (s, 3H).

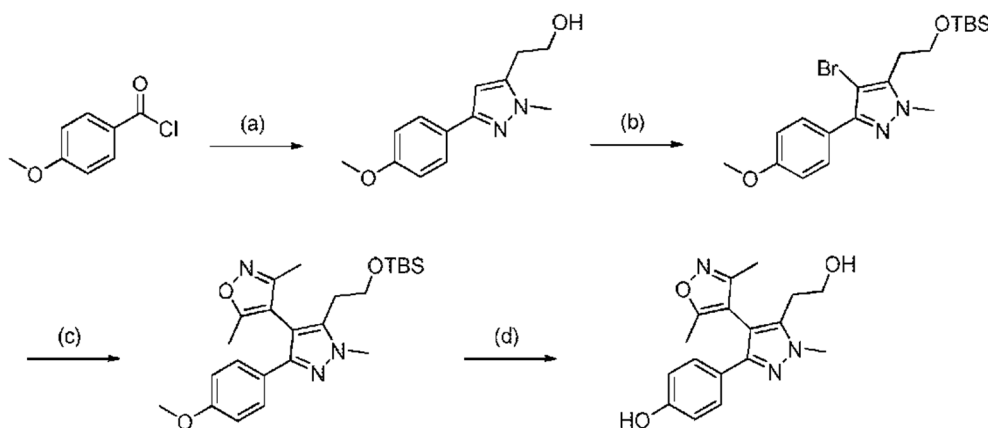
50 **Etapla (g):** Una mezcla de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (45,0 mg, 0,14 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (100 mg, 1,45 mmol) y piridina (129 µl, 1,59 mmol) en etanol (1 ml) se calentó a 100 °C durante 3 minutos en el microondas. Se añadieron 1 ml de HCl 2 M y 5 ml de DCM. Se formó un precipitado, que se encontró que era el producto deseado. La solución remanente se extrajo con DCM 5 x 3 ml). La capa de DCM se filtró mediante un separador de fases y se concentró junto con el precipitado para proporcionar el producto en bruto. A esto se añadió cloruro de tionilo (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. DCM seco (1 ml) y BF<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S (solución 1 M en DCM, 0,5 ml, 0,5 mmol) se añadieron y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se añadió MeOH para inactivar la reacción. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice para dar 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (30,5 mg, 0,01 mmol, 68 %), y 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo (6,0 mg, 0,018 mmol, 13 %).

**Etapla (h):** A una solución de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbonitrilo en

DMSO (1,5 ml) se añadió una solución de hidroxilamina neutra (2 M en agua, 1,27 ml, 2,55 mmol) y se agitó a 130 °C durante 10 min. Se añadieron EtOAc y agua y las fases se separaron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar **E13** 4-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-*N*-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboximidamida (11,3 mg, 0,035 mmol, 34 %) CL/EM m/z: 328,1 (M+H), 326,5 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,29 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,10 (s, 3H) y 1,88 (s, 3H), y **E14** 4-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-carboxamida (12,7 mg, 0,041 mmol, 40 %), CL/EM m/z: 313,1 (M+H), 311,5 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,25 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) y 1,92 (s, 3H).

Para el Ejemplo 18, la identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

**Ejemplo 15** 4-(4-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-5-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenol (**E15**) (no incluido en la presente invención)



(a) 1) but-3-in-1-ol, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CuI, TEA, 2) AcOH, MeNHNH<sub>2</sub> (MeOH); (b) 1) NBS (MeCN), 2) TBSOTf, TEA (DCM); (c) ácido 3,5-dimetilisoazol-4-ilborónico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (DME/agua); (d) BF<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (DCM)

### Esquema 8

**Etapas (a):** PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (14,0 mg, 0,02 mmol) y se añadió CuI (7,6 mg, 0,04 mmol) a THF seco THF (2 ml) y se desgasificó. Se añadieron cloruro 4-metoxibenzoico (171 mg, 1,0 mmol), but-3-in-1-ol (77,1 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (292 µl, 1,1 mmol) a la mezcla que se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió metilhidrazina (50,7 mg, 1,1 mmol) a la mezcla de reacción junto con MeOH (0,5 ml) y ácido acético (0,5 ml) y la mezcla se irradió en el microondas a 150 °C durante 10 min. La solución se concentró y se purificó sobre gel de sílice para dar 2-(3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etanol (173 mg, 0,74 mmol, 74 %).

**Etapas (b):** Una solución de 2-(3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)etanol (153 mg, 0,66 mmol) y *N*-bromosuccinimida (123 mg, 0,69 mmol) en MeCN seco (4 ml) se agitó a 0 °C durante 40 min, se concentró y se usó sin purificación adicional.

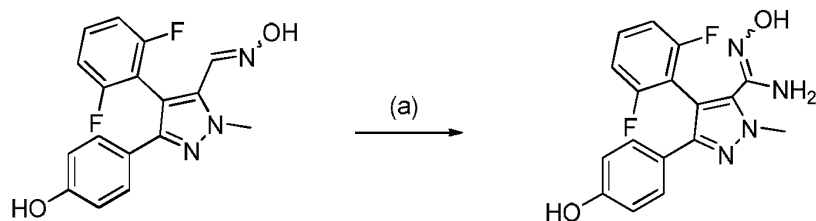
El producto en bruto se disolvió en DCM (6 ml) y se añadió TEA (183 µl, 1,31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, a continuación se añadió TBSOTf (159 µl, 0,69 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para dar 4-bromo-5-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol (281 mg, 0,66 mmol, 100 %).

**Etapas (c):** Una mezcla de 4-bromo-5-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol (140 mg, 0,33 mmol), ácido 3,5-dimetilisoazol-4-ilborónico (92,8 mg, 0,66 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (328 mg, 2,37 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19,0 mg, 0,02 mmol) en DME (1 ml) y agua (1 ml) se purgó con argón y se irradió en el microondas a 140 °C durante 20 min. No se consiguió conversión completa. La mezcla se filtró para eliminar el negro de paladio. La irradiación en el microondas se continuó hasta conseguir conversión completa. Se usaron conjuntamente el ácido 3,5-dimetilisoazol-4-ilborónico (233 mg, 1,66 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57,0 mg, 0,06 mmol) y se realizaron tres irradiaciones. Se añadió agua y la mezcla en bruto se extrajo con EtOAc. La purificación sobre gel de sílice produjo 4-(5-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,5-dimetilisoazol (34,4 mg, 0,078 mmol, 24 %).

**Etapas (d):** A una solución de 4-(5-(2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-3,5-dimetilisoazol (41,5 mg, 0,094 mmol) en DCM (3 ml) se añadió BF<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S (solución 1 M en DCM, 0,5 ml, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa de DCM se descartó y el precipitado se lavó con 0,2 ml más de DCM. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice para dar 4-(4-(3,5-dimetilisoazol-4-il)-5-(2-hidroxi)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)fenol (28,6 mg, 0,091 mmol, 97 %) CL/EM m/z: 314,22 (M+H), 312,31 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 500 MHz): 7,15 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (t, 2H, J = 6,8Hz), 2,70 (t, 2H, J =

6,8Hz), 2,16 (s, 3H) y 1,87 (s, 3H).

**Ejemplo 16 4-(2,6-difluorofenil)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida (E16)**



obtenido de acuerdo  
con el esquema 7

(a) 1) Ac<sub>2</sub>O, 2) NH<sub>2</sub>OH (DMSO/agua)

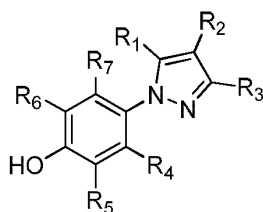
**Esquema 9**

**Etapas (a):** 4-(2,6-difluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima (30,0 mg, 0,09 mmol) en anhídrido acético (1 ml) se irradió en el microondas durante 20 min. Se añadieron 1,5 ml de agua y la mezcla se agitó a ta durante 3 h, se extrajo con DCM, se filtró mediante un separador de fases y se concentró. El producto en bruto se disolvió en DMSO (1 ml) y se añadió una solución de hidroxilamina neutra (50% en peso en agua, 0,12 ml, 1,96 mmol). La mezcla se agitó en el microondas a 130 °C durante 10 min. Se añadieron EtOAc y agua y las fases se separaron. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para dar (Z)-4-(2,6-difluorofenil)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida (5,2 mg, 0,016 mmol, 18 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 345,11 (M+H), 343,26 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (MeOD, 500 MHz): 7,37 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,65 (m, 2H) y 3,99 (s, 3H).

**Ejemplos 17-42**

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Procedimientos generales I, II y III anteriores. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales de dicho procedimiento general se describen en los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 anteriores.

Para cada uno de los Ejemplos 18, 19, 20, 23, 24, 25, 27, y 30-42, la identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). Para cada uno de los Ejemplos 21, 22, 26, 28 y 29, la identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto era aproximadamente una mezcla 1:1 de los isómeros de oxima (E) y (Z).



<b>E 17</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (no incluido en la presente invención)		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sub>2</sub> = CN	R <sub>3</sub> = metilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 295,15 (pos. M + H), 293,17 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,23 m 2H; 6,91 m 2H; 2,43 s 3H; 2,30 s 3H; 1,91 s 3H.			

<b>E 18</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehídooxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sub>2</sub> = hidroxiimino metilo	R <sub>3</sub> = isopropilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 341,15 (pos. M + H), 339,22 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,85 s 1H; 7,14 m 2H; 6,85 m 2H; 3,41 m 1H; 2,17 s 3H; 1,85 s 3H; 1,80 dd (3,3/7,1Hz) 3H.			

<b>E 19</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima		
-------------	--	--	--



ES 2 737 429 T3

R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sub>2</sub> = hidroximino metilo	R <sub>3</sub> =
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H
CL/EM m/z: 298,13 (pos. M + H), 296,18 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,14 m 2H; 6,85 m 2H; 6,33 s 1H; 2,64 m 2H; 2,14 s 3H; 1,87 s 3H; 1,73 m 2H; 1,00 t (7,6Hz) 3H.		

<b>E 20</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	
CL/EM m/z: 342,2 (pos. M + H), 340,23 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,11 m 2H; 6,85 m 2H; 2,81 m 2H; 2,11 s 3H; 1,88 s 3H; 1,27 t (7,6Hz) 3H.			

<b>E 21</b>	1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =F	
CL/EM m/z: 378,17 (pos. M + H), 376,21 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,97 m 2H; 2,81 m 2H; 2,18 s 3H; 1,92 s 3H; 1,27 t (7,7Hz) 3H.			

<b>E 22</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	
CL/EM m/z: 360,18 (pos. M + H), 358,24 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,13 m 1H; 7,00 m 1H; 6,92 m 1H; 2,82 m 2H; 2,14 s 3H; 1,90 s 3H; 1,27 t (7,6Hz) 3H.			

<b>E 23</b>	1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	
CL/EM m/z: 378,19 (pos. M + H), 376,2 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,13 m 1H; 6,93 m 1H; 2,95 m 2H; 2,11 s 3H; 1,98 s 3H; 1,27 t (7,5Hz) 3H.			

<b>E 24</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	
CL/EM m/z: 360,24 (pos. M + H), 358,27 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,30 t (8,8Hz) 1H; 6,76 m 1H; 6,65 m 1H; 2,82 q (7,49Hz) 2H; 2,09 s 3H; 1,97 s 3H; 1,26 t (7,49Hz) 3H			

<b>E25</b>	(E) o (Z)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroximino metilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = F	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	
CL/EM m/z: 363,21 (pos. M + H), 361,23 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,25 s 1H; 7,15 m 1H; 6,93 m 1H; (faltando m 2H bajo atmósfera de H <sub>2</sub> O); 2,14 s 3H; 1,93 s 3H; 1,26 t (7,6Hz) 3H.			

<b>E26</b>	(E) o (Z)-1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiiimino metilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = F	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 363,2 (pos. M + H), 361,25 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,86 s 1H; 7,15 m 1H; 6,92 m 1H; 2,87 m 2H; 2,17 s 3H; 1,97 s 3H; 1,27 t (7,7Hz) 3H.			

<b>E27</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiiimino metilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 345,16 (pos. M + H), 343,24 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H acetona-d6, 500 MHz): 7,85 s 1H; 7,35 m 1H; 6,77 m 1H; 6,66 m 1H; 2,86 m 2H; 2,14 s 3H; 1,95 s 3H; 1,27 t (7,8Hz) 3H.			

<b>E 28</b>	1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiiimino metilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =F	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 363,19 (pos. M + H), 361,22 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,83 s 1H; 7,00 m 2H; 2,86 m 2H; 2,25 s 3H; 1,91 s 3H; 1,28 t (7,5Hz) 3H.			

<b>E 29</b>	1-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =F
CL/EM m/z: 378,17 (pos. M + H), 376,21 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,32 m 1H; 6,87 m 1H; 2,82 m 2H; 2,11 s 3H; 1,99 s 3H; 1,26 t (7,6Hz) 3H.			

<b>E 30</b>	1-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehídooxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiiimino metilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =F
CL/EM m/z: 363,13 (pos. M + H), 361,21 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,85 s 1H; 7,39 m 1H; 6,86 m 1H; 2,86 m 2H; 2,16 s 3H; 1,97 s 3H; 1,28 t (7,4Hz) 3H.			

<b>E 31</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo	
R <sub>4</sub> = F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 346,19 (pos. M + H), 344,25 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,29 (t, 1H, J=8,7Hz), 6,76 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H, J = 12,0, 2,6Hz), 2,37 (s, 3H), 2,09 (s, 3H) y 1,98 (s, 3H).			

<b>E 32</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-propil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = propilo	
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 374,2 (pos. M + H), 372,22 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,29 (t, 1H, J=8,3Hz), 6,76 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H, J = 11,9, 2,6Hz), 2,77 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,74 (m, 2H) y 0,97 (t, 3H, J07,3Hz).			

<b>E 33</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-Dimetil-isoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiiimino metilo	R <sub>3</sub> = metilo	
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 331,24 (pos. M + H), 329,21 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,34 (t, 1H, J=8,8Hz), 6,77 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H, J = 12,1, 2,7Hz), 2,41 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) y 1,96 (s, 3H).			

<b>E 34</b>	1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-3-etil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 1-metil-1H-pirrol-2-ilo		R <sup>2</sup> = hidroxiiimino metilo	R <sub>3</sub> = etilo
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 347,23 (pos. M + H), 345,21 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,80 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,81 (t, 1H, J=2,3Hz), 6,05 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,88 (c, 2H, J = 7,6Hz) y 1,27 (t, 3H, J = 7,6 Hz).			

<b>E 35</b>	2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2',4',5-trimetil-2H,2'H-3,3'-bipirazol-4-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo		R <sup>2</sup> = hidroxiiimino metilo	R <sub>3</sub> = metilo
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 330,24 (pos. M + H), 328,28 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,76 (s, 1H), 7,27 (t, 1H, J=8,9Hz), 7,21 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H, J = 12,0, 2,5Hz), 3,56 (s, 3H), 2,44 (s, 3H) y 1,73 (s, 3H).			

<b>E 36</b>	2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2',4',5-trimetil-2H,2'H-3,3'-bipirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-ilo		R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 345,22 (pos. M + H), 343,28 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,22 (t, 1H, J=8,8Hz), 7,14 (s, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H, J = 12,0, 2,6Hz), 3,61 (s, 3H), 2,40 (s, 3H) y 1,70 (s, 3H).			

<b>E 37</b>	5-(2,6-dimetilfenil)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,6-dimetilfenilo		R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
<b>E 37</b>	5-(2,6-dimetilfenil)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
CL/EM m/z: 355,18 (pos. M + H), 353,21 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,14 (t, 1H, J=7,7Hz), 7,08 (t, 1H, J=8,6Hz), 7,01 (m, 2H), 6,58 (m, 2H), 2,40 (s, 3H) y 2,07 (s, 6H).			

<b>E 38</b>	5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo		R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = etilo
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 340,19 (pos. M + H), 338,22 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,92 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 2,88 (c, 2H, J=7,4Hz), 1,91 (s, 6H) y 1,28 (t, 3H, J = 7,4Hz).			

<b>E 39</b>	5-(2,6-dimetilfenil)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 2,6-dimetilfenilo		R <sup>2</sup> = hidroxiiimino metilo	R <sub>3</sub> = metilo
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 340,16 (pos. M + H), 338,2 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,58 (s, 1H), 7,19 (t, 1H, J=7,7Hz), 7,14 (t, 1H, J=8,9Hz), 7,06 (m, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,59 (dd, 1H, J = 12,1, 2,6Hz), 2,44 (s, 3H) y 2,03 (s, 6H).			

<b>E 40</b>	5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo		R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 344,13 (pos. M + H), 342,2 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,95 (t, 1H, J=8,9Hz), 6,73 (m, 2H), 5,93 (s, 2H), 2,42 (s, 3H) y 1,92 (s, 6H).			

<b>E 41</b>	1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo		R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 362,11 (pos. M + H), 360,16 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,90 (m, 2H), 5,78 (m, 2H), 2,42 (s, 3H) y 1,96 (s, 6H).			

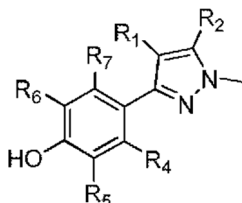
<b>E 42</b>	1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		R <sub>3</sub> = metilo
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> = F	R <sub>6</sub> = F	R <sub>7</sub> = H
CL/EM m/z: 362,16 (pos. M + H), 360,22 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,57 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 2,43 (s, 3H) y 1,93 (s, 6H).			

### Ejemplos 43-50

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Procedimientos generales V y VI anteriores. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales de dicho procedimiento general se describen en los Ejemplos 11, 12, 13 y 14 anteriores.

5

Para cada uno de los Ejemplos 44, 45, 47, 48 y 50, la identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



<b>E 43</b>	3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (no incluido en la presente invención)		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> = Cl	R <sub>6</sub> = H	R <sub>7</sub> = H
CL/EM m/z: 347, 349,1 (pos. M + H), 345,1, 346,9 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,49 (d, 1H, J=2,2Hz), 7,13 (dd, 1H, J = 8,6, 2,2Hz), 6,96 (d, 1H, J=8,6Hz), 4,12 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) y 1,95 (s, 3H).			

10

<b>E 44</b>	4-(2,6-difluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 2,6-difluorofenilo	R <sup>2</sup> = hidroxiimino metilo		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> = H	R <sub>6</sub> = H	R <sub>7</sub> = H
CL/EM m/z: 330,07 (pos. M + H), 328,07 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,92 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,74 (m, 2H) y 4,11 (s, 3H).			

<b>E 45</b>	4-(2,6-diclorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 2,6-diclorofenilo	R <sup>2</sup> = hidroxiimino metilo		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> = H	R <sub>6</sub> = H	R <sub>7</sub> = H
CL/EM m/z: 362,6, 364,4 (pos. M + H), 362,5, 360,1 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,81 (s, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,71 (m, 2H) y 4,12 (s, 3H).			

<b>E 46</b>	4-(2,6-diclorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (no incluido en la presente invención)		
R <sub>1</sub> = 2,6-diclorofenilo	R <sup>2</sup> = carboxamida		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> = H	R <sub>6</sub> = H	R <sub>7</sub> = H
CL/EM m/z: 362,02, 364,00 (pos. M + H), 360,05, 362,11 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,57 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 9,0, 7,4Hz), 7,18 (m, 2H), 6,71 (m, 2H) y 4,17 (s, 3H).			

<b>E 47</b>	4-(2,6-diclorofenil)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,6-diclorofenilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> = H	R <sub>6</sub> = H	R <sub>7</sub> = H
CL/EM m/z: 377,01, 379,04 (pos. M + H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,48 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H, J = 9,0, 7,2Hz), 7,21 (m, 2H), 6,70 (m, 2H) y 4,01 (s, 3H).			

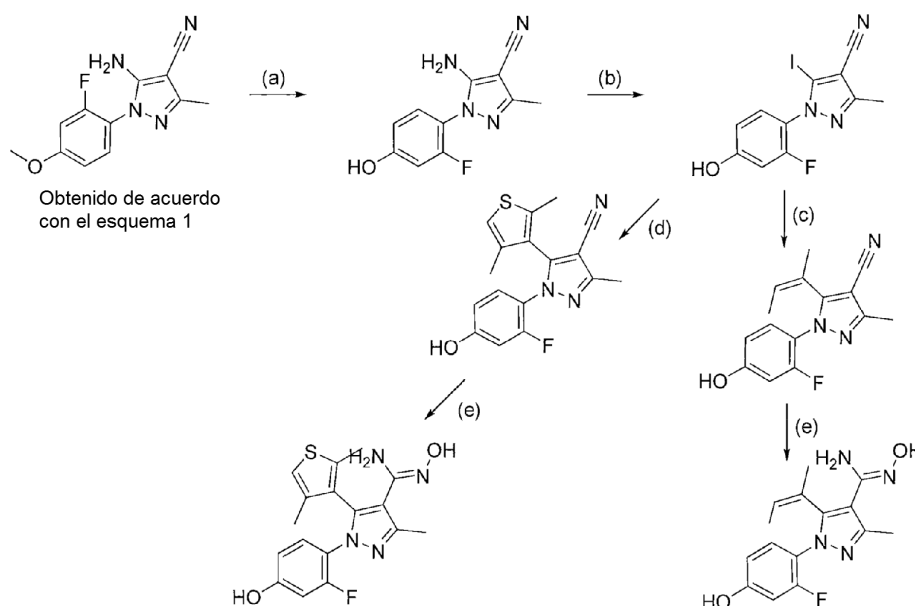
<b>E 48</b>	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiimino metilo		
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 331,06 (pos. M + H), 329,17 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,99 (s, 1H), 7,24 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 11,9, 2,4Hz), 4,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) y 1,87 (s, 3H).			

<b>E 49</b>	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (no incluido en la presente invención)		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = carboxamida		
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 331,07 (pos. M + H), 329,13 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,21 (t, 1H, J=8,6Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,6, 2,4Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 11,8, 2,4Hz), 4,13 (s, 3H), 2,02 (s, 3H) y 1,93 (s, 3H).			

<b>E 50</b>	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 346,09 (pos. M + H), 344,17 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d6, 500 MHz): 7,22 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4Hz), 6,57 (dd, 1H, J = 11,9, 2,4Hz), 4,00 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) y 1,91 (s, 3H).			

5 **Ejemplo 51 y 52 5-((Z)-but-2-en-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (E51)**

**5-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (E52)**



10 (a) BBr<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (b) nitrito de isoamilo, diyodometano (MeCN); (c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, ácido (*E*)-but-2-en-2-ilborónico, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (DME/H<sub>2</sub>O); PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, tributil(2,4-dimetiltiofen-3-il)estannano (DME/dioxano);  
(e) NH<sub>2</sub>OH (MeOH/agua)

### Esquema 10

15 **Etapa (a):** 5-amino-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (256 mg, 1,0 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) y se añadió BBr<sub>3</sub> (solución 1 M en DCM, 4,91 ml, 4,91 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó usando agua, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó usando un separador de fases. La concentración produjo 5-amino-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (232,1 mg, 100 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

**Etapa (b):** A una solución en agitación de 5-amino-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (114 mg, 0,49 mmol) en MeCN (2,5 ml) se añadió diyodometano (0,293 ml, 3,63 mmol) seguido de nitrito de

isoamilo (0,029 ml, 0,216 mmol). El recipiente de reacción se calentó usando una pistola calefactora para iniciar la reacción. Después, se añadió el resto del nitrito de isoamilo (0,261 ml, 1,94 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 50 °C. La reacción se diluyó con DCM y se concentró en sílice y se purificó usando gel de sílice (heptano-EtOAc 1:0 a 0:1) para dar 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-yodo-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (90,0 mg, 53 %).

5 **Etapla (c):** Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-yodo-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (40 mg, 0,12 mmol), ácido (E)-but-2-en-2-ilborónico (23,3 mg, 0,23 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (96,7 mg, 0,70 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13,47 mg, 0,01 mmol) en DME (1 ml) y agua (1 ml) se purgó con N<sub>2</sub> y se irradió en el microondas a 150 °C durante 10 min. Se añadieron agua y DCM, y las fases se separaron. La capa orgánica se concentró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC para dar (Z)-5-(but-2-en-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo  
10 (23,0 mg, 73 %).

15 **Etapla (d):** 1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-5-yodo-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (40 mg, 0,12 mmol), tributil(2,4-dimetiltiofen-3-il)estannano (140,3 mg, 0,35 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (24,55 mg, 0,03 mmol), se mezclaron con 0,5 ml de dioxano desgasificado y 0,5 ml de DME desgasificado bajo atmósfera de nitrógeno en un vial de microondas. La reacción se realizó a 145 °C en el microondas durante 30 min. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la capa orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC para dar 5-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (13 mg, 34 %).

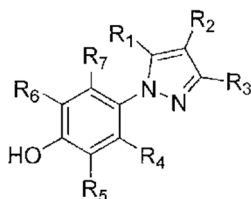
20 **Etapla (e):** Se añadió hidroxilamina (solución al 50 % en peso en agua, 0,5 ml, 8,11 mmol) se añadió a (Z)-5-(but-2-en-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (22 mg, 0,08 mmol) disuelto en MeOH (1,0 ml) o hidroxilamina (solución al 50 % en peso en agua, 0,24 ml, 3,97 mmol) se añadió a 5-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (13 mg, 0,04 mmol) disuelto en MeOH (0,8 ml). La reacción se calentó a 150 °C en el horno microondas durante 15 min. La purificación usando HPLC preparativa produjo 5-  
25 ((Z)-but-2-en-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (**E51**) (11,44 mg, 46 %), CL/EM m/z: 305,08 (M+H), 303,13 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,22 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,83 (s, 3H) y 1,39 (d, 3H, J=6,7Hz) o 5-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida (**E52**) (4,31 mg, 30 %) CL/EM m/z: 361,05 (M+H), 359,17 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,14 (t, 1H, J=8,8Hz), 6,83 (c, 1H, J = 1,0Hz), 6,66 (m, 1H), 6,61 (dd, 1H, J = 11,9, 2,7Hz), 2,38 (s, 3H), 2,16 (s, 3H) y 1,94 (d, 3H, J = 1,0Hz).

La identificación de los compuestos del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

30 **Ejemplo 53-57**

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Procedimientos generales I, III y VIII anteriores. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales de dicho procedimiento general se describen en los Ejemplos 1, 2, 3, 6 y 51 anteriores.

35 Para cada uno de los Ejemplos 53-57, la identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



<b>E 53</b>	5-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilpiridin-4-ilo	R <sub>2</sub> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo	
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 356,1 (pos. M + H), 354,21 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (MeOD, 500 MHz): 8,17 (s, 2H), 7,12 (t, 1H, J=8,8Hz), 6,56 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H, J = 12,2, 2,6Hz), 2,44 (s, 3H) y 2,10 (s, 6H).			

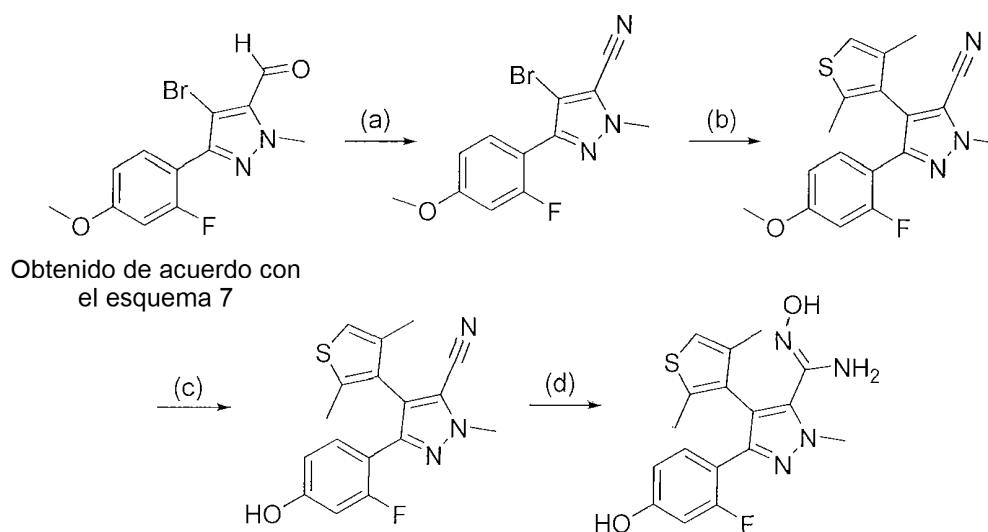
<b>E 54</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sub>2</sub> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo	
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 342,1 (pos. M + H), 340,19 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,89 (d, 1H, J=8,6Hz), 6,75 (d, 1H, J=2,6Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 8,6, 2,6Hz), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H) y 1,95 (s, 3H).			

<b>E 55</b>	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sub>2</sub> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = etilo	
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 356,09 (pos. M + H), 354,2 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,88 (d, 1H, J=8,9Hz), 6,76 (d, 1H, J=2,7Hz), 6,64 (dd, 1H, J = 8,9, 2,7Hz), 2,82 (c, 2H, J=7,5Hz), 2,09 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,95 (s, 3H) y 1,26 (t, 3H, J = 7,5Hz).			

<b>E 56</b>	5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,5-dimetil-1H-pirrol-1-ilo	R <sub>2</sub> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo	
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 340,07 (pos. M + H), 338,24 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,78 (d, 1H, J=2,6Hz), 6,71 (d, 1H, J=8,7Hz), 6,56 (dd, 1H; J = 8,7, 2,6Hz), 5,76 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) y 1,96 (s, 6H).			

<b>E 57</b>	N'-hidroxi-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-metil-5-(2-metil-5-propil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol-4-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2-metil-5-propil-1H-pirrol-1-ilo	R <sub>2</sub> = N-Hidroxicarbamimidoilo	R <sub>3</sub> = metilo	
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 368,12 (pos. M + H), 366,27 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,78 (d, 1H, J=2,6Hz), 6,69 (d, 1H, J=8,3Hz), 6,54 (dd, 1H; J = 8,3, 2,6Hz), 5,83 (d, 1H, J=3,0Hz), 5,79 (d, 1H, J=3,0Hz), 2,41 (s, 3H), 2,27-2,09 (m, 5H), 1,99 (s, 3H), 1,56-1,38 (m, 2H) y 0,86 (t, 3H, J = 7,4Hz).			

**Ejemplo 58 4-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida (E58)**



- 5
- (a) NH<sub>2</sub>OH·HCl, piridina (EtOH); (b) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, tributil(2,4-dimetiltiofen-3-il)estannano, trio-tolilfosfina (DMF); (c) BF<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (d) NH<sub>2</sub>OH (DMSO/H<sub>2</sub>O)

**Esquema 11**

10 **Etapa (a):** Una mezcla de 4-bromo-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (64,9 mg, 0,21 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (144 mg, 2,07 mmol) y piridina (184 μl, 2,28 mmol) en etanol (2 ml) se calentó a 110 °C durante 3 minutos en el microondas. Se añadió DCM y se formó un precipitado, que era el producto deseado. La disolución restante se extrajo con DCM. La capa de DCM se filtró mediante un separador de fases y se concentró junto con el precipitado para proporcionar el producto en bruto. A esto se añadió anhídrido acético (1 ml) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 50 minutos en un microondas. Se añadió DCM y la mezcla se lavó con HCl (2M), NaHCO<sub>3</sub> (sat) y después se filtró mediante un separador de fases. El disolvente se concentró para dar 4-bromo-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (58,0 mg, 89 %)

15 **Etapa (c):** 4-bromo-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (49 mg, 0,16 mmol), tributil(2,4-dimetiltiofen-3-il)estannano (82,24 mg, 0,20 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (14,44 mg, 0,02 mmol) y trio-tolil-fosfina (9,6 mg,

0,03 mmol) se mezclaron con 1,5 ml DMF y la mezcla se desgasificó bajo atmósfera de nitrógeno en un vial. El vial se precipitó y la reacción se calentó a 85 °C durante la noche. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la capa orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice para dar 4-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (17 mg, 32 %).

5 **Etapla (c):** 4-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (17 mg, 0,05 mmol) se disolvió en DMC seco (2 ml) y se añadió BF<sub>3</sub>\*Me<sub>2</sub>S (solución 1 M en DCM, 0,3 ml, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se añadió MeOH para inactivar la reacción. El producto en bruto se purificó sobre gel de sílice para dar -(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (7,0 mg, 43 %).

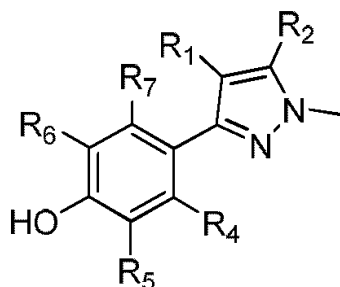
10 **Etapla (d):** A una solución de 4-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbonitrilo (7 mg, 0,02 mmol) en DMSO (0,6 ml) se añadió una solución de hidroxilamina neutra (16 M en agua, 0,33 ml, 5,35 mmol). La reacción se calentó a 150 °C en el horno microondas durante 15 min. Se añadieron EtOAc y agua y las fases se separaron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida (3,62 mg, 47 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 361,06 (M+H), 359,14 (M-H); RMN <sup>1</sup>H (acetona-d<sub>6</sub>, 500 MHz): 7,05 (t, 1H, J=8,6Hz), 6,77 (c, 1H, J = 0,9Hz), 6,59 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 11,7, 2,5Hz), 4,01 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) y 1,88 (d, 3H, J = 0,9Hz).

### Ejemplos 59-68

20 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Procedimientos generales VI y IX anteriores. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales de dicho procedimiento general se describen en los Ejemplos 12, 13, 14, 16 y 58 anteriores.

Para cada uno de los Ejemplos 59, 61, 62, 63, 64, 66, 67 y 68, la identificación del compuesto del título mediante RMN <sup>1</sup>H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

25



<b>E 59</b>	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiimino metilo		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 331,05 (pos. M + H), 329,14 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,94 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H, J = 12,6, 2,2Hz), 7,08 (m, 1H), 6,94 (t, 1H, J=9,0Hz), 4,09 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) y 1,89 (s, 3H).			

<b>E 60</b>	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (no incluido en la presente invención)		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = carboxamida		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =h	R <sub>7</sub> =h
CL/EM m/z: 331,05 (pos. M + H), 329,16 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,18 (dd, 1H, J = 12,4, 1,9Hz), 7,03 (dd, 1H, J = 8,4, 1,9Hz), 6,95 (t, 1H, J=8,4Hz), 4,12 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) y 1,94 (s, 3H).			

<b>E 61</b>	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =F	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 346,02 (pos. M + H), 344,19 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,21 (dd, 1H, J = 12,6, 2,0Hz), 7,06 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0Hz), 6,93 (t, 1H, J=8,8Hz), 3,96 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) y 1,90 (s, 3H).			



<b>E 62</b>	(Z)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiimino metilo		
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 327,08 (pos. M + H), 325,14 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,46 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, J=8,3Hz), 6,71 (d, 1H, J=2,2Hz), 6,60 (dd, 1H, J = 8,3, 2,2Hz), 3,93 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (s, 3H) y 1,76 (s, 3H).			

<b>E 63</b>	(E)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = hidroxiimino metilo		
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 327,06 (pos. M + H), 325,1 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,99 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J=8,3Hz), 6,70 (d, 1H, J=2,5Hz), 6,60 (dd, 1H, J = 8,3, 2,5Hz), 4,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) y 1,81 (s, 3H).			

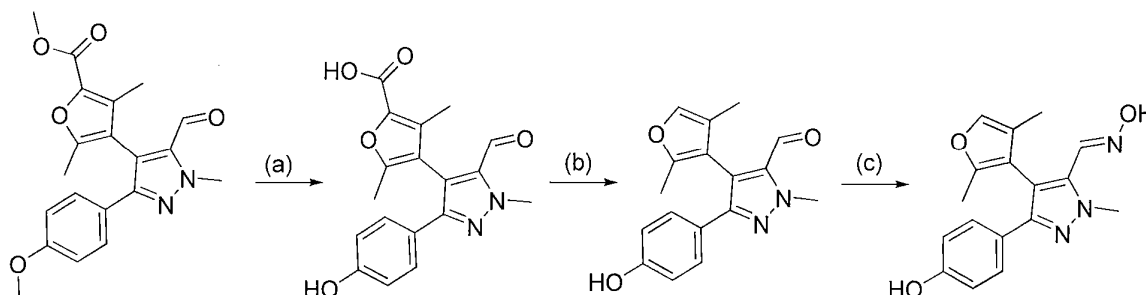
<b>E 64</b>	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 342,1 (pos. M + H), 340,21 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,99 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J=8,3Hz), 6,70 (d, 1H, J=2,5Hz), 6,60 (dd, 1H, J = 8,3, 2,5Hz), 4,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (s, 3H) y 1,81 (s, 3H).			

<b>E 65</b>	4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida (no incluido en la presente invención)		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = carboxamida		
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 327,06 (pos. M + H), 325,19 (neg. M - H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,86 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,71 (d, 1H, J=2,4Hz), 6,61 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4Hz), 4,12 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H) y 1,89 (s, 3H).			

<b>E 66</b>	4-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		
R <sub>4</sub> = metilo	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 357,07 (pos. M + H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 6,78 (d, 1H, J=8,4Hz), 6,76 (s, 1H), 6,65 (d, 1H, J=2,5Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 8,4, 2,5Hz), 4,01 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,06 (s, 3H) y 1,85 (s, 3H).			

<b>E 67</b>	4-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		
	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 362,11 (pos. M + H), 360,19 (neg. M -H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,15 (t, 1H, J=8,6Hz), 6,65 (dd, 1H, J = 8,6, 2,5Hz), 6,50 (dd, 11,9, 2,5 Hz), 4,01 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) y 2,08 (s, 3H).			

<b>E 68</b>	4-(2,6-dimetilfenil)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 2,6-dimetilfenilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamimidoilo		
R <sub>4</sub> =F	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 355,11 (pos. M + H), 353,22 (neg. M -H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,09-6,99 (m, 4H), 6,54 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4Hz), 6,48 (dd, 1H, J = 11,8, 2,4Hz), 4,03 (s, 3H) y 2,02 (s, 6H).			

**Ejemplo 69 4-(2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima (E69)**

obtenido de  
acuerdo con el  
esquema 7

(a)  $\text{BBr}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); (b)  $\text{Cu}_2\text{O}$ , fenantrolina (NMP/quinolina); (c)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , piridina (EtOH)

**Esquema 12**

**Etapla (a):** 4-(5-formil-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxilato de metilo (55 mg, 0,15 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,5 ml) y se añadió  $\text{BBr}_3$  (solución 1 M en DCM, 0,75 ml, 0,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó usando agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La concentración y filtración a través de un lecho corto de gel de sílice produjo ácido 4-(5-formil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxílico (45 mg, 75 %) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

**Etapla (b):** Una mezcla de ácido 4-(5-formil-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il)-3,5-dimetilfuran-2-carboxílico (45 mg, 0,13 mmol), fenantrolina (9,53 mg, 0,05 mmol) y  $\text{Cu}_2\text{O}$  (3,78 mg, 0,026 mmol) en quinolina (0,73 ml) y NMP (2,19 ml) se purgó con  $\text{N}_2$  y se irradió en el microondas a  $190^\circ\text{C}$  durante 15 min. Se añadieron HCl (1 M) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases se separaron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (20,0 mg, 51 %).

**Etapla (f):** Una mezcla de 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído (20 mg, 0,07 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (93,8 mg, 1,35 mmol) y piridina (164  $\mu\text{l}$ , 2,02 mmol) en EtOH seco (1,6 ml) se calentó a  $120^\circ\text{C}$  durante 15 minutos en el microondas. Se añadieron agua y DCM, y las fases se separaron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-(2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima (6,2 mg, 30 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN  $^1\text{H}$  mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). CL/EM m/z: 312,1 (M+H), 310,26 (M-H); RMN  $^1\text{H}$  (acetona- $d_6$ , 500 MHz): 7,77 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (c, 1H, J = 1,0Hz), 6,76 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,02 (s, 3H) y 1,63 (c, 3H, J = 1,0Hz).

**Ejemplo 70 y 71**

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los Procedimientos generales VII anteriores. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales de dicho procedimiento general se describen en los Ejemplos 12, 13, 14 y 16 anteriores. Para cada uno de los Ejemplos 70 y 71, la identificación del compuesto del título mediante RMN  $^1\text{H}$  mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



<b>E 70</b>	4-(3,S-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehídooxima		
$\text{R}_1 = 3,5$ -dimetilisotiazol-4-ilo	$\text{R}^2 =$ hidroxiiimino metilo		
$\text{R}_4 = \text{H}$	$\text{R}_5 = \text{H}$	$\text{R}_6 = \text{H}$	$\text{R}_7 = \text{H}$
CL/EM m/z: 329,1 (pos. M + H), 327,36 (neg. M - H); RMN $^1\text{H}$ (acetona- $d_6$ , 500 MHz): 7,80 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,73 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) y 2,04 (s, 3H).			

<b>E 71</b>	4-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida		
R <sub>1</sub> = 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo	R <sup>2</sup> = N-Hidroxicarbamidoilo		
R <sub>4</sub> = H	R <sub>5</sub> =H	R <sub>6</sub> =H	R <sub>7</sub> =H
CL/EM m/z: 344,13 (pos. M + H); RMN <sup>1</sup> H (acetona-d <sub>6</sub> , 500 MHz): 7,17 (m, 2H), 6,72 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) y 2,07 (s, 3H).			

### Ensayo de unión 1: Ensayo de unión al receptor de estrógenos

Los ensayos de unión de ligando al receptor de estrógenos se diseñaron como ensayos de proximidad por centelleo (SPA), empleando el uso de estradiol tritiado (<sup>3</sup>H-E2) y dominios de unión al receptor de estrógenos expresado de forma recombinante. Los dominios de unión de las proteínas ER $\alpha$  (ER $\alpha$ -LBD, pET-N-AT n.º 1, aa 301-595) y ER $\beta$  (ER $\beta$ -LBD, pET-N-AT n.º 1, aa 255-530) humanas se produjeron en E. coli ((BL21, (DE3), pBirA)) a 22 C en medio 2xLB suplementado con biotina 50 uM. Después de 3 h de inducción con IPTG (0,55 mM), las células se recogieron mediante centrifugación a 7300xg durante 15 min y los aglomerados celulares se congelaron a -20°C. La extracción de ER $\alpha$  y ER $\beta$  se realizó usando 5 g de células suspendidas en 50 ml de tampón de extracción (Tris 50 mM, pH 8,0, KCl 100 mM, EDTA 4 mM, DDT 4 mM y PMSF 0,1 mM). La suspensión celular se hizo pasar dos veces a través de un Microfluidizer M-110L (Microfluidics) y se centrifugó a 15,000xg durante 60 min. El sobrenadante se distribuyó en alícuotas y se almacenó a -70°C.

Extractos diluidos de ER $\alpha$ -LBD o ER $\beta$ -LBD en tampón de ensayo (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 18 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 2 mM, Na<sub>3</sub>MoO<sub>4</sub> 20 mM, EDTA 1 mM, TCEP 1 mM) 1:676 y 1:517 para alfa y beta, respectivamente. Las concentraciones de receptor diluidos deberán ser de 900 fmol/l. Se preincubaron los extractos con perlas de poliviniltolueno SPA revestidas con estreptavidina (RPNQ0007, GE Healthcare) a una concentración de 0,43 mg/ml durante 1 h a temperatura ambiente.

Los compuestos de ensayo se evaluaron para una gama de concentraciones de 157  $\mu$ M a 37,5 pM. Las soluciones madre de compuestos de ensayo se deberán preparar en DMSO al 100 % a 5x de la concentración final deseada para estudiar en el ensayo. La cantidad de DMSO en los pocillos de ensayo de la placa de 384 pocillos será un 20 %. Se añaden alícuotas de 18  $\mu$ l de compuestos de ensayo a las placas de ensayo seguido por 35  $\mu$ l de la mezcla de perlas preincubadas receptor/SPA y finalmente se añadieron 35  $\mu$ l de <sup>3</sup>H-E2 3 nM. Se cubren las placas con un precinto de plástico, se centrifugó durante 1 minuto a 1000 rpm y se equilibró durante la noche en un agitador a temperatura ambiente. La siguiente mañana, centrifugar las placas durante 5 minutos a 2000 rpm y se midieron en un contador de centelleo en placa, por ejemplo, un PerkinElmer Microbeta 1450 Trilux.

Para los compuestos que pueden desplazar 3 [H]-E2 del receptor, se determinó un valor de la CI<sub>50</sub> (la concentración necesaria para inhibir el 50 % de la unión de 3 [H]-E2) mediante un modelo logístico no lineal de cuatro parámetros;  $b = ((b_{max} - b_{min}) / (1 + (I / CI_{50})^S)) + b_{min}$  I es la concentración añadida de inhibidor de la unión, CI<sub>50</sub> es la concentración de inhibidor a la concentración semimáxima y S es el factor de pendiente. El instrumento Microbeta genera el valor medio de cpm (cuentas por minuto) /minuto y corrige las variaciones individuales entre los detectores, generando así los valores de cpm corregidos.

### Ensayo de transactivación 1: Ensayo de transactivación en células 293 de riñón de embrión humano transfectadas de forma estable con pERE-ALP y receptor de estrógenos alfa humano

El vector de expresión pMThER $\alpha$  contiene una inserción del receptor de estrógenos alfa humano natural con un líder borrado. La construcción indicadora pERE-ALP contiene el gen de la forma secretada de la fosfatasa alcalina placentaria (ALP) y el elemento de respuesta a estrógenos de vitelogenina (ERE). Las células 293 de riñón de embrión humano se transfectaron en dos etapas. En primer lugar, se desarrolló una mezcla de clones estables transfectados con la construcción del gen indicador pERE-ALP y pSV2-Neo para la selección. En segundo lugar, la mezcla de clones estables se transfectó con pMThER $\alpha$  y un vector de resistencia pKSV-Hyg para la selección. Todas las transfecciones se realizaron usando Lipofectamine (Invitrogen) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Un clon seleccionado de pERE-ALP y pMThER $\alpha$  se usó en el ensayo de transactivación.

Las células se sembraron en placas de 384 pocillos a 12.500 células por pocillo en medio de Ham F12 modificado por Coon (sin rojo de fenol) con suero de feto de bovino (FBS) tratado con carbón activo revestido con dextrano al 10 % (DCC), L-glutamina 2 mM y 50  $\mu$ g/ml de gentamicina. Tras 24 h de incubación (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %) el medio de siembra se descartó y se sustituyó por 20  $\mu$ l de medio de Ham F12 modificado por Coon (sin rojo de fenol con) DCC-FCS al 1,5 %, L-glutamina 2 mM y suplementado con 100 U/ml de penicilina y 100  $\mu$ g/ml de estreptomycin. Los compuestos seleccionados se añadieron a los pocillos en 12 concentraciones que variaban de 3,3 pM a 33  $\mu$ M. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 % y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 0,1 %. Tras 72 h de incubación (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %) el medio se analizó para determinar la actividad ALP mediante un ensayo de quimioluminiscencia; una alícuota de 10  $\mu$ l del medio de cultivo celular se mezcló con 100  $\mu$ l de tampón de ensayo (dietanolamina 0,1 M, MgCl<sub>2</sub> 1 mM) y 3-(4-metoxispiro 1,2-dioxetano-3,2'-(5'-cloro)-tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-4-il)fenilfosfato disódico 0,5 mM (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) y se incubó durante 20 min a 37 °C y 15 min a temperatura ambiente antes de medir la señal luminosa quimioluminiscente (un segundo por pocillo) en un Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer). Las concentraciones semimáximas eficaces (CE<sub>50</sub>) se calcularon a partir de las curvas ajustadas a los datos concentración-respuesta con un modelo logístico de cuatro parámetros en el programa informático XLfit versión 2.0 (IDBS) o posterior.

**Ensayo de transactivación 2: Ensayo de transactivación en células 293 de riñón de embrión humano transfectadas de forma estable con pERE2-ALP y receptor de estrógenos beta humano**

La generación de la línea de células HEK293 estables (CRL-1573; American Type Culture Collection) que expresan el vector indicador pERE2-ALP y el receptor de estrógenos beta humano (hERB 530) ya se ha descrito (Mol Pharmacol 1998, 54,105-112; Endocrinology 2002, 143, 1558-1561).

Las células se sembraron en placas de 384 pocillos a 12.500 células por pocillo en medio de Ham F12 modificado por Coon (sin rojo de fenol) con suero de feto de bovino (FBS) tratado con carbón activo revestido con dextrano al 10 % (DCC), L-glutamina 2 mM y 50 µg/ml de gentamicina. Tras 24 h de incubación (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %) el medio de siembra se descartó y se sustituyó por 20 µl de medio de Ham F12 modificado por Coon (sin rojo de fenol con) DCC-FCS al 1,5 %, L-glutamina 2 mM y suplementado con 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomina. Los compuestos seleccionados se añadieron a los pocillos en 12 concentraciones que variaban de 3,3 pM a 33 µM. Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 % y la concentración final de DMSO en el ensayo era del 0,1 %. Tras 72 h de incubación (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %) el medio se analizó para determinar la actividad ALP mediante un ensayo de quimioluminiscencia; una alícuota de 10 µl del medio condicionado se mezcló con 100 µl de tampón de ensayo (dietanolamina 0,1 M, MgCl<sub>2</sub> 1 mM) y 3-(4-metoxispiro 1,2-dioxetano-3,2'-(5'-cloro)-tríciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-4-il)fenilfosfato disódico 0,5 mM (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) y se incubó durante 20 min a 37 °C y 15 min a temperatura ambiente antes de medir la señal quimioluminiscente (un segundo por pocillo) en un Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer). La actividad ALP expresada en LCPS es directamente proporcional al nivel de ALP expresado en las células. Las concentraciones semimáximas eficaces (EC<sub>50</sub>) de los compuestos de ensayo se calcularon a partir de las curvas ajustadas a los datos concentración-respuesta con un modelo logístico de cuatro parámetros en el programa informático XLfit versión 2.0 (IDBS) o posterior.

Los compuestos de los Ejemplos se estudiaron en el ensayo de unión 1 y en los ensayos de transactivación 1 y 2.

Los compuestos de los Ejemplos 1-71 presentan uno o más de los siguientes:

- (i) una afinidad de unión con el subtipo  $\alpha$  del receptor de estrógenos en el intervalo de  $CI_{50}$  1 a 10.000 nM en el ensayo de unión 1;
- (ii) una afinidad de unión con el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  en el intervalo de  $CI_{50}$  1 a 10.000 nM en el ensayo de unión 1;
- (iii) una potencia en el intervalo de  $CE_{50}$  1 a 10.000 nM para el receptor de estrógenos subtipo  $\alpha$  en el ensayo de transactivación 1;
- (iii) una potencia en el intervalo de  $CE_{50}$  1 a 10.000 nM para el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  en el ensayo de transactivación 2.

Los compuestos preferidos de los Ejemplos de la invención son los que presentan una afinidad de unión con el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  a menores concentraciones dentro del intervalo de  $CI_{50}$  anteriormente mostrado. Por ejemplo, Los compuestos de los Ejemplos 12, 18, 19, 27, 44, 45, 48 y 63 presentan una afinidad de unión con el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  en el intervalo de  $CI_{50}$  1 a 100 nM en el ensayo de unión 1.

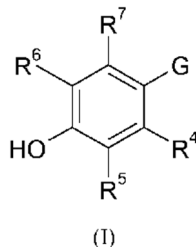
Los compuestos preferidos de los Ejemplos de la invención son aquellos selectivos para el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  respecto al receptor de estrógenos subtipo  $\alpha$  en el ensayo de unión 1. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 3, 4, 6, 8, 12, 18, 19, 26, 27, 33, 38, 39, 44, 45, 56, 58, 59, 63, 66 y 68 presentan selectividad para el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  de 10 o mayor en el ensayo de unión.

Los compuestos preferidos de los Ejemplos de la invención son los que presentan una potencia en el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  a concentraciones menores dentro del intervalo de  $CE_{50}$  anteriormente mostrado. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 3-6, 8, 9, 12, 13, 18, 19, 20, 24-27, 30-35, 37-41, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 54-57, 62-64, 66-68, 70 y 71 presentan una potencia en el intervalo de  $CE_{50}$  0,1 a 100 nM para el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  en el ensayo de transactivación 2.

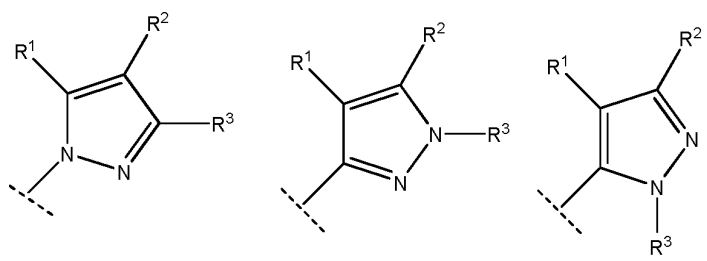
Los compuestos preferidos de los Ejemplos de la invención son aquellos selectivos para el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  respecto al receptor de estrógenos subtipo  $\alpha$  en los ensayos de transactivación 1 y 2. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 3, 5, 8, 13, 19-22, 24, 31, 32, 36, 48, 50, 51, 54, 64, 67, 70 y 71 presentan una selectividad para el receptor de estrógenos subtipo  $\beta$  de 50 o mayor en los ensayos de transactivación.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye una sal de dicho éster o amida, y un solvato de dicho éster, amida o sal,



5 en la que G representa uno de los grupos:



10  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro,  $OR^A$ ,  $N(R^B)_2$ ,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-SO_2$ alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , dihaloalquilo  $C_{1-6}$ , trihaloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalquenilo  $C_{2-6}$ , dihaloalquenilo  $C_{2-6}$ , trihaloalquenilo  $C_{2-6}$ , cianoalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$  alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo bencilo o heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en  $OR^A$ ,  $N(R^B)_2$ , halógeno, ciano, nitro,  $-C(O)$ alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , dihaloalquilo  $C_{1-6}$  y trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ;

15  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $-CH=N-OH$  y  $-C(NH_2)=N-OH$ ;

20  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$  alquilo  $C_{1-6}$ ; haloalquilo  $C_{1-6}$ , dihaloalquilo  $C_{1-6}$ , trihaloalquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo, y heterociclilo de 5-10 miembros, en la que dicho grupo bencilo o heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en  $OR^A$ , halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , dihaloalquilo  $C_{1-6}$  y trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ;

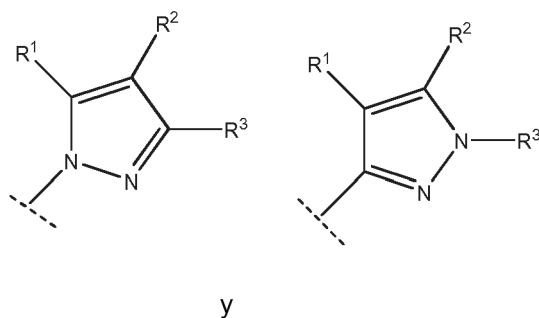
y en la que solamente uno de  $R^1$  y  $R^3$  puede ser simultáneamente un fenilo sustituido o no sustituido;

25 cada uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno,  $OR^A$ , halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , dihaloalquilo  $C_{1-6}$  y trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ;

cada  $R^A$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$  alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; y

30 cada  $R^B$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquil  $C_{3-8}$  alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno.

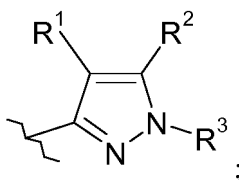
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G es un grupo seleccionado entre:



3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que  $R^1$  representa  $N(R^B)_2$ , fenilo o un heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_{1-6}$ ; y  $R^B$  representa alquilo  $C_{1-6}$ .

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cada uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G representa

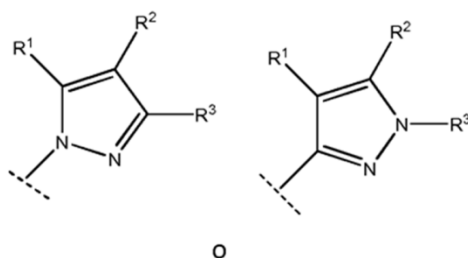


10  $R^1$  representa un heterociclo de 5 miembros sustituido con 2 alquilo  $C_{1-3}$ ;  $R^2$  representa  $-C(NH_2)=N-OH$ ;  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-3}$ ;  $R^4$  representa flúor; y  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  representan hidrógeno.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  se selecciona entre alqueno  $C_{2-6}$ ,  $N(R^B)_2$ , fenilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está bien no sustituido o dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo  $C_{1-6}$  y trihaloalquilo  $C_{1-6}$ ; y cada  $R^B$  representa alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , y cicloalquilo  $C_{3-8}$ ; y cada uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  independientemente representan hidrógeno, halógeno, ciano, nitro o alquilo  $C_{1-6}$ .

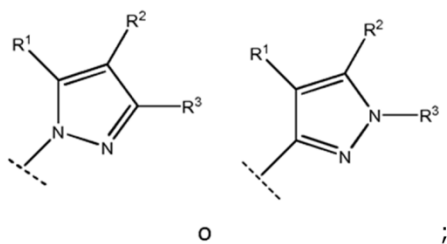
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que cada uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que G representa



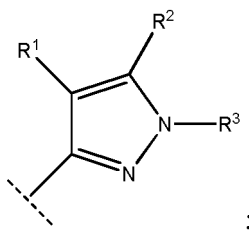
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que  $R^1$  se selecciona entre fenilo y heterociclilo de 5 o 6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo  $C_{1-3}$ .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que G representa



5 R<sup>1</sup> se selecciona entre alquenido C<sub>2-6</sub>, N(R<sup>B</sup>)<sub>2</sub>, fenilo y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano y alquilo C<sub>1-3</sub>; y cada R<sup>B</sup> representa alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>; y cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente representan hidrógeno, halógeno o metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que G representa



10 R<sup>1</sup> representa un heterociclilo de 5 miembros, estando dicho heterociclilo sustituido con dos grupos metilo; R<sup>2</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en -CH=N-OH y -C(NH<sub>2</sub>)=N-OH; R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; R<sup>4</sup> representa halógeno; y cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representa hidrógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

- 15 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-3-propil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 20 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(dietilamino)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(5-bromo-1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-5-(3-metilfuran-2-il)-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 25 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(2,6-difluorofenil)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 30 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima (isómero A);  
 35 1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima (isómero B);  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 1-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 1-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 40 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-propil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-3-etil-5-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-2',4',5-trimetil-2H,2'H-3,3'-bipirazol-4-carbaldehído oxima;  
 45 2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-2',4',5-trimetil-2H,2'H-3,3'-bipirazol-4-carboximidamida;

- 5-(2,6-dimetilfenil)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(2,6-dimetilfenil)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído oxima;  
 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5 1-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 1-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 4-(2,6-difluorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 4-(2,6-diclorofenil)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 4-(2,6-diclorofenil)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 10 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 5-(Z)-but-2-en-2-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilpiridin-4-il)-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 15 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-etil-N'-hidroxi-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 5-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 N'-hidroxi-1-(4-hidroxi-2-metilfenil)-3-metil-5-(2-metil-5-propil-1H-pirrol-1-il)-1H-pirazol-4-carboximidamida;  
 20 4-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximida-  
 mida;  
 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 (Z)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 (E)-4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 25 4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(2,6-dimetilfenil)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;  
 4-(2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 30 4-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carbaldehído oxima;  
 4-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboximidamida;

o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que incluye una sal de dicho éster o amida, y un solvato de dicho éster, amida o sal.

35 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, junto con un agente terapéutico adicional.

40 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el agente terapéutico adicional está presente, y es un compuesto adicional de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o es un agente terapéutico diferente seleccionado entre el grupo que consiste en un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un agente útil en el tratamiento o prevención de la osteoporosis, o un agente útil en la prevención o el tratamiento del cáncer.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como medicamento.

45 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una afección seleccionada entre pérdida de masa ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, deterioro cognitivo leve relacionado con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusicas, depresión post-parto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, control de la ira, trastornos de la audición, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmune, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retiniana, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, la forma de cáncer de las vías biliares denominada colangiocarcinoma, hiperplasia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, septicemia, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario, melanoma, y linfoma.

60 17. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una afección seleccionada entre pérdida de masa ósea, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, deterioro cognitivo leve



relacionado con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión post-parto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, control de la ira, trastornos de la audición, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmune, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retiniana, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, la forma de cáncer de las vías biliares denominada colangiocarcinoma, hiperplasia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, septicemia, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario, melanoma, y linfoma.