

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 064**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/04** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/4184** (2006.01)

**A61K 31/428** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/4436** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61K 31/4155** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2013 PCT/EP2013/054449**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13131931**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2013 E 13707635 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2822945**

54 Título: **Aminometilen pirazolonas con actividad terapéutica**

30 Prioridad:

**06.03.2012 EP 12158253**

**10.09.2012 EP 12183784**

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

**04.03.2020**

73 Titular/es:

**COMPOUND HANDLING B.V. (50.0%)**

**Bleiswijkseweg 55**

**2712 PB Zoetermeer , NL y**

**STICHTING KATHOLIEKE UNIVERSITEIT (50.0%)**

72 Inventor/es:

**HOOIJ, VAN, ONNO;**

**SCHALKEN, JACOBUS ANTONIUS;**

**VIËTOR, HENDRIK ENGELBERTUS;**

**PIET, DENNIS PATRICK;**

**MAAS, PETRUS EMMANUEL MARIE;**

**TIJHUIS, JOHANN HEINRICH;**

**DEERENBERG, SIRIK;**

**SPRENKELS, NANDA ELISABETH y**

**TANG, SIU HA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 746 064 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

Aminometilen pirazolonas con actividad terapéutica

**Campo de la invención**

5 La invención es en el campo de los compuestos medicinales y las composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento médico del carcinoma. En particular, la invención se refiere a compuestos con una estructura principal de aminometilenpirazolona.

**Antecedentes de la invención**

10 Los carcinomas, que son cánceres que se originan en los tejidos epiteliales, comprenden los tipos de cánceres más peligrosos. El cáncer gástrico, de vejiga y de esófago son ejemplos de carcinomas de origen epitelial. El tejido glandular a menudo es de origen epitelial, de tal manera que el cáncer de mama, el cáncer de próstata y el cáncer de páncreas pertenecen también al grupo de cánceres de origen epitelial.

15 Si un carcinoma se diagnostica pronto y además está localizado, la enfermedad es curable mediante cirugía, radioterapia con o sin (neo)adyuvantes y las posibilidades de supervivencia son altas (>90%). Sin embargo, en etapas tempranas, los cánceres pueden crecer lentamente y pueden permanecer confinados localmente durante muchos años sin causar síntomas evidentes. Notorio a este respecto es el cáncer de próstata. Por tanto, dichos tipos de cánceres permanecen a menudo sin diagnosticar hasta que las células cancerosas se han diseminado ya más allá de la próstata hacia los tejidos que la rodean (diseminación local) o, eventualmente, migran (metastatan) a través del torrente sanguíneo o la diseminación linfática hacia otras zonas del cuerpo.

20 El crecimiento progresivo del cáncer epitelial y la metástasis invasiva implican un proceso multietapas. Los tumores pueden generalmente no crecer más allá de un determinado tamaño, debido a la ausencia de oxígeno y otros nutrientes esenciales. Sin embargo, los tumores inducen el crecimiento de vasos sanguíneos secretando diversos factores de crecimiento que inducen el crecimiento capilar hacia el tumor para suministrar nutrientes, permitiendo la expansión del tumor. Este proceso fisiológico se denomina angiogénesis. La angiogénesis es un proceso normal y vital durante el crecimiento y desarrollo, tal como en la curación de heridas, pero también una etapa fundamental en la transición de tumores desde los pequeños grupos inofensivos de células hasta un tumor maligno. La angiogénesis también es necesaria en la diseminación, o metástasis, de un tumor. Las células de cánceres individuales pueden desprenderse de un tumor sólido establecido, penetrar en el vaso sanguíneo, y transportarse hasta un sitio distante, donde pueden implantarse y comenzar el crecimiento de un tumor secundario. Dicha diseminación a otros tejidos (metástasis) implica la invasión de otras partes del cuerpo por las células mesenquimales. La invasión y diseminación de células cancerosas se determina mediante la transición epitelial-mesenquimal (EMT). La diseminación a otros tejidos está precedida por la transición de las células epiteliales a células mesenquimales, indicada como transición epitelial-mesenquimal (EMT). Por lo tanto, las incipientes células cancerosas adquieren propiedades mesenquimales de tipo fibroblasto y muestran una adhesión intercelular reducida y una motilidad aumentada, dotando a las incipientes células cancerosas de propiedades invasivas y metastásicas. El proceso inverso en el que la transición de epitelio a mesénquima (MET), crea nuevos tumores secundarios en otros sitios. Muchos pacientes mueren cuando se les diagnostica una forma agresiva de cáncer en la que las células cancerosas se han diseminado, o metastatizado.

25 Es importante mejorar la eficacia del tratamiento médico proporcionando compuestos que puedan interferir la metástasis de las células, más en concreto, compuestos que puedan revertir la EMT o interferir el proceso de la EMT.

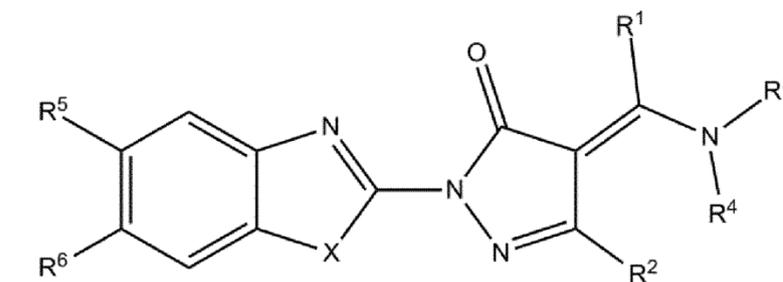
30 Están disponibles algunas opciones de tratamiento de carcinomas, pero tienen un éxito limitado y no proporcionan cura permanente. Para el cáncer de próstata o de mama, la terapia endocrina, denominada también terapia de privación de hormonas, se ha considerado desde hace largo tiempo como la principal terapia de supresión para controlar las neoplasia. La meta es limitar la producción de hormonas del cuerpo. Sin embargo, la terapia endocrina actual no cura el cáncer de próstata o mama. Además, se ha dilucidado que el crecimiento expansivo de las células cancerosas que se han vuelto insensibles (resistentes) a las terapias endocrinas disponibles actualmente es inevitable. Además, se ha descubierto que, en la mayoría de los cánceres avanzados, el receptor hormonal que media la ruta de señalización sigue estando activo, incluso a niveles hormonales extremadamente bajos. En esta etapa, el cáncer no puede tratarse de manera prolongada con la terapia disponible y a menudo da como resultado la progresión a una enfermedad letal.

35 Se están desarrollando nuevos fármacos quimioterapéuticos que demuestran tasas de respuesta mejoradas y supervivencia prolongada. Uno de los ejemplos es docetaxel (Taxotere). Desafortunadamente, la quimioterapia alcanza todas las partes del cuerpo, no solo exactamente las células cancerosas. Se ha establecido que estas terapias tienen graves efectos secundarios. Los pacientes experimentarán recuentos de células sanguíneas bajos, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, pérdida del cabello, impotencia, incontinencia y otros síntomas no deseados. Por lo tanto, los efectos secundarios obstaculizan significativamente la calidad de vida de los pacientes. Muchos científicos están convencidos de que este tratamiento ofrecerá poco espacio para futuras mejoras y está cerca del final de su ciclo de vida de producto. Docetaxel es el tratamiento habitual para los pacientes que son insensibles a las terapias endocrinas actualmente disponibles. A la vista del potencial curativo limitado de docetaxel, y también a la vista de una mejor comprensión de la etiología subyacente de la enfermedad y un diagnóstico de la enfermedad y un diagnóstico

temprano mejorado, existe una urgente necesidad de novedosas estrategias de tratamiento para evitar la progresión, tratar el tumor y evitar la metástasis de esta enfermedad. La presente descripción proporciona nuevos compuestos y un nuevo uso de dichos compuestos para su uso en estas novedosas estrategias de tratamiento, dentro de un grupo químico con una estructura principal de 4-(aminometileno)-2-(2-benzotiazolil)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona o 4-(aminometileno)-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona. En Wu y col (J. Med Chem, vol 55 - 2597-2605; 2012) un compuesto 2-(2-benzotiazolil)-4-[1-[(3,4-diclorofenil)metil]amino]etiliden]-2,4-dihidro-5-(trifluorometil)-3H-pirazol-3-ona se dibuja en una tabla, mientras que se indica cierta actividad débil en uno de los ensayos bioquímicos utilizados para la inhibición de la 5-lipoxigenasa. La actividad no se confirmó en un segundo ensayo, de tal manera que no se puede justificar ningún vínculo especulativo con ninguna actividad terapéutica a partir de esta información. En textos publicados sobre inhibidores de la glicosilación del glicano unido a O y unido a N sugeridos, dos estructuras de compuestos en este grupo químico, concretamente 2-(2-benzotiazolil)-4-[1-[(2-etoxifenil)amino]etiliden]-2,4-dihidro-5-fenil-3H-pirazol-3-ona y 2-(2-benzotiazolil)-2,4-dihidro-4-[[[(4-metoxifenil)metil]amino]metileno]-5-fenil-3H-pirazol-3-ona se dibujan sin indicar un procedimiento de síntesis. En este contexto se discutió la posibilidad de actividad terapéutica de dichos inhibidores, pero dicho objetivo no se validó de manera plausible como modelo para ningún objetivo de tratamiento. Los compuestos con las estructuras principales mencionadas parecen haberse pasado también en ensayos de cribado con objetivos de efectos antiinfecciosos (documento US20030229065), para: 'Prolongación de la longevidad' (documentos WO2009086303, US2009163545), para actividad herbicida y fungicida (documento EP0274642), para la distrofia muscular (documento WO2007/091106) y para efectos antiinflamatorios debidos a la inhibición de la fosfodiesterasa (PDE4) (documento WO2008/045664). En el documento WO2005094805 el compuesto 2-(2-benzotiazolil)-4-[(dimetilamino)metileno]-2,4-dihidro-5-metil-3H-pirazol-3-ona se usa un intermedio de síntesis. En compuestos de Reis y col (Eur J Med Chem vol 46 págs. 1448-1452, 2011) la estructura de la aminometileno-pirazolona puede reconocerse en una estructura fija de pirazoloquinolinonas. Ninguna de estas divulgaciones se acerca a la presente invención.

### Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen la estructura de acuerdo con la fórmula I



Fórmula I

en la que:

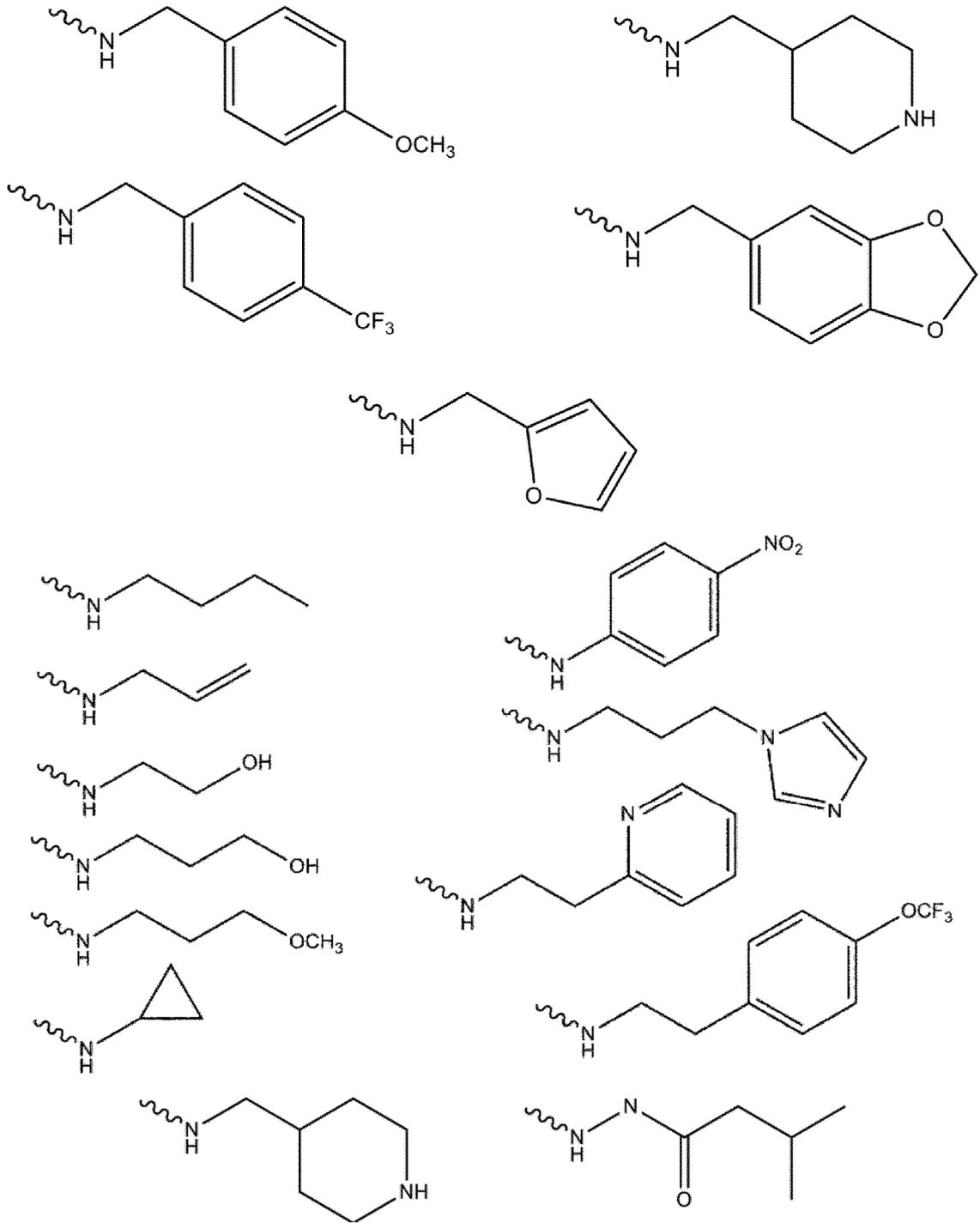
- X es S;
- R<sup>1</sup> es H;
- R<sup>2</sup> es Z y Z es fenilo, opcionalmente sustituido en la posición meta o para, o en ambas posiciones, con uno o dos sustituyentes seleccionados entre la lista que consiste en -NO<sub>2</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo (1C-4C) y metoxi;
- o Z es tien-2-ilo, opcionalmente sustituido en la posición 3, 4 o 5 con halógeno;
- o Z es N-metilpirol-3-ilo o benzo[b]tien-2-ilo o 2-naftalenilo;
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son H, H o H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>;
- R<sup>5</sup> es H;
- R<sup>6</sup> es halógeno o metoxi;
- o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

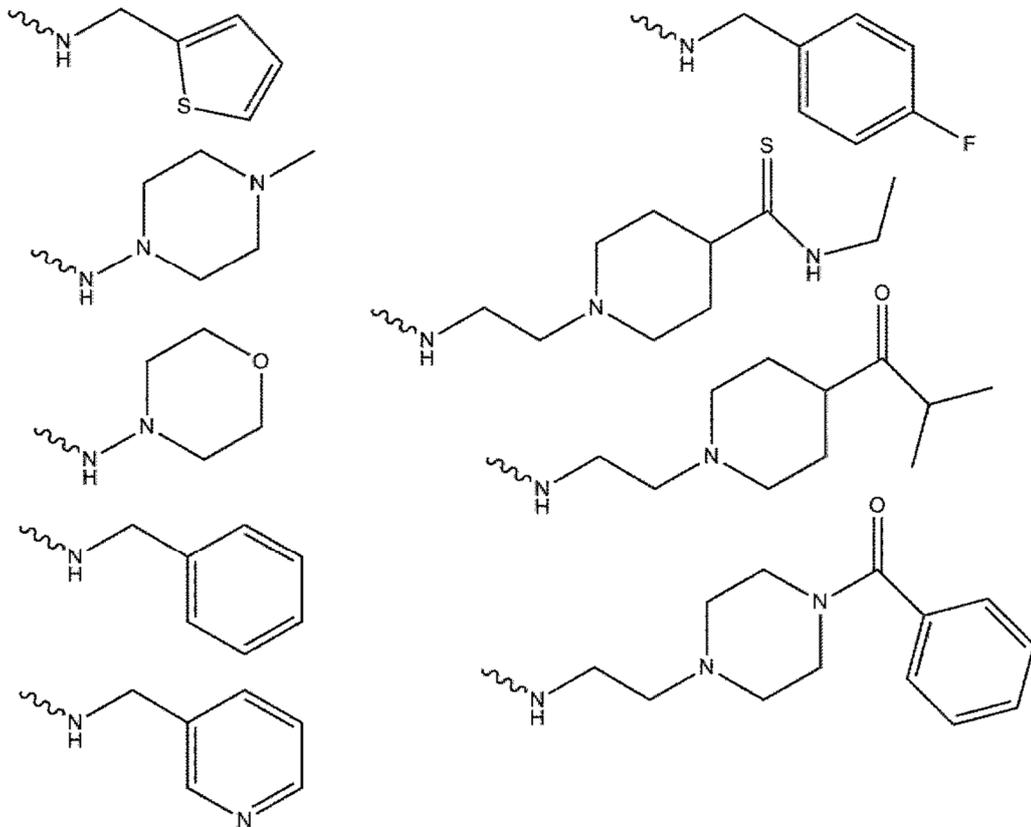
Dichos compuestos pueden usarse ventajosamente para terapia, es decir la prevención o tratamiento de una enfermedad. Más en particular, se pueden usar en la prevención o tratamiento de un carcinoma. Incluso más en particular los compuestos que se desvelan en el presente documento pueden usarse en el tratamiento o la prevención de la metástasis de un carcinoma.

El término carcinoma se usa en el presente documento para indicar un cáncer de origen epitelial, más en concreto una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de páncreas. En concreto, se prefiere el uso para el tratamiento o prevención de la metástasis del cáncer de próstata.

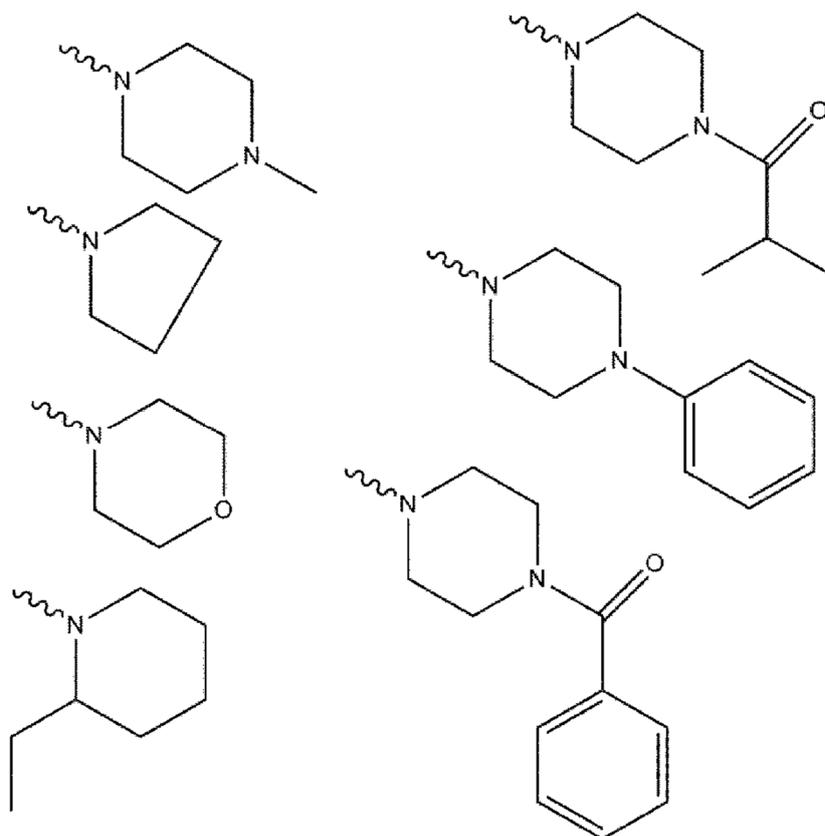
La divulgación también proporciona un compuesto que tiene la estructura y los significados de los símbolos de acuerdo con la fórmula I y en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, o propilo o un grupo como se

representa en la siguiente lista de estructuras:





o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman juntos un anillo opcionalmente sustituido como se representa en las siguientes estructuras



Se proporcionan también en el presente documento compuestos como se ha descrito anteriormente, en el que R<sup>1</sup> es





# ES 2 746 064 T3

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> es H, H o H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> o uno de R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es -CN o p-metoxifenilmetilo o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos representan un anillo

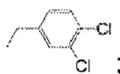


en el nitrógeno de la Fórmula III que representa un piperidilo o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos representan un anillo

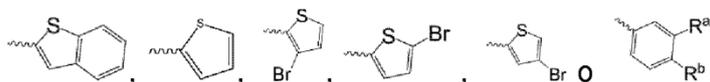
5



en el nitrógeno de la Fórmula III de pirrolidinilo, o R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es diclorobencilo



10 R<sup>5</sup> es H, Cl, F, Br, Me, NO<sub>2</sub>, t-butilo, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,  
 R<sup>6</sup> es H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, t-butilo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>7</sup> es H, F, Cl, Br, Me, NO<sub>2</sub>, t-butilo, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>,  
 Se describe también en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula III,  
 en la que X es S;  
 R<sup>1</sup> es H, CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, feniletilo,



15

en la que R<sup>a</sup> es H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o CF<sub>3</sub> y  
 R<sup>b</sup> es H, Cl o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> es H, H o H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> o uno de R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es -CN o p-metoxifenilmetilo o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos representan un anillo

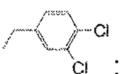
20



en el nitrógeno de la Fórmula III que representa un piperidilo o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos representan un anillo



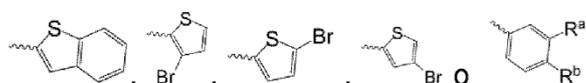
en el nitrógeno de la Fórmula III de pirrolidinilo, o R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es diclorobencilo



25 R<sup>5</sup> es H, Cl;  
 R<sup>6</sup> es H, F, Cl, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, t-butilo, OCH<sub>3</sub> u OCF<sub>3</sub>;  
 R<sup>7</sup> es H, Cl.

Se describe también en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula III  
 en la que X es S;

30 R<sup>1</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, feniletilo,



en la que R<sup>a</sup> es H, F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o CF<sub>3</sub> y R<sup>b</sup> es H, Cl o CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> es H, H o H, CH<sub>3</sub>, o juntos representan un anillo



o las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se describe también en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula I en la que:

X es NH o S;

R<sup>1</sup> es H o alquilo(1C-4C);

R<sup>2</sup> es un anillo aromático, monocíclico, que tiene uno o más átomos de N-, O- o S en el anillo, cuyo anillo aromático está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo(1C-4C), alquiloxi(1C-4C), haloalquilo(1C-4C), haloalquiloxi(1C-4C), feniloxi, feniltio, halógeno, o nitro;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, alquilo(1C-6C), alqueno(2C-6C), alquino(2C-6C), ciano, cicloalquilo(3C-6C), un anillo no aromático monocíclico que tiene uno o más N-, O- o S- en el anillo, cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi(1C-4C), cicloalquilo, piperidilo, piperazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, 2H-pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirrolidonilo, pirrolinilo, imidazolinilo, imidazolilo, por lo cual, cada uno de estos sustituyentes opcionales esta opcionalmente sustituido adicionalmente con alquilo(1C-4C), alquiloxi(1C-4C), haloalquilo(1C-4C), haloalquiloxi(1C-4C), halógeno, nitro o dioxol(1C-2C) que forma un anillo; o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman juntos pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, pirrolinilimidazolidinilo, imidazolinilo, piperidilo, piperazinilmorfolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo(1C-6C), fenilalquilo(1C-4C), fenilcetoalquilo(1C-4C);

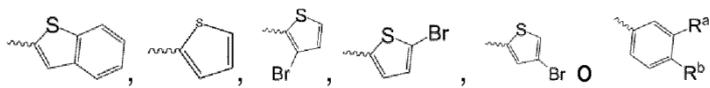
R<sup>5</sup> es H o CF<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> es H, alquilo(1C-4C), alquiloxi(1C-4C), haloalquilo(1C-4C), haloalquiloxi(1C-4C), nitro o halógeno; y sales de adición de ácido de los mismos.

Se describe también en el presente documento un compuesto de acuerdo con la fórmula III en la que X es S;

R<sup>1</sup> es H, CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es feniletilo,



en la que R<sup>a</sup> es F, Cl, Br, I, NO<sub>2</sub>, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, metoxi o CF<sub>3</sub> y R<sup>b</sup> es H, Cl o CH<sub>3</sub>;

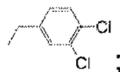
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> es H, H o H, CH<sub>3</sub>, o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> o uno de R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> es -CN o p-metoxifenilmetilo o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos representan un anillo



en el nitrógeno de la Fórmula III que representa un piperidilo o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntos representan un anillo



en el nitrógeno de la Fórmula III de pirrolidinilo, o R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es diclorobencilo



R<sup>5</sup> es H, Cl, F, Br, Me, NO<sub>2</sub>, t-butilo, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>; se prefiere que R<sup>5</sup> sea H, Cl;

R<sup>6</sup> es H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, t-butilo, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>;

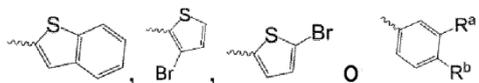
R<sup>7</sup> es H, F, Cl, Br, Me, NO<sub>2</sub>, t-butilo, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>; se prefiere que R<sup>7</sup> sea H o Cl.

Lo más preferido es un compuesto de acuerdo con la fórmula III

en la que X es S;

R<sup>1</sup> es H;

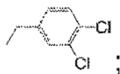
R<sup>2</sup> es



en la que R<sup>a</sup> es F, Cl, Br, I, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo o CF<sub>3</sub> y R<sup>b</sup> es H, Cl o CH<sub>3</sub>; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> es H, H o H, CH<sub>3</sub>, o juntos representan un anillo



en el nitrógeno de la Fórmula III que representa piperidilo, o R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es diclorobencilo



- 5 R<sup>5</sup> es H;  
 R<sup>6</sup> es H, Cl, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>;  
 R<sup>7</sup> es H.

10 Cuando se definen las realizaciones como características de un compuesto, se proporciona también esta descripción para el uso de los compuestos en terapia, más específicamente con carcinomas, como son el cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de próstata o cáncer de páncreas, y en particular para pacientes a los que se ha diagnosticado la metástasis del carcinoma, en particular el cáncer de próstata.

**Descripción detallada de la invención**

Los términos usados en la descripción tienen los siguientes significados:

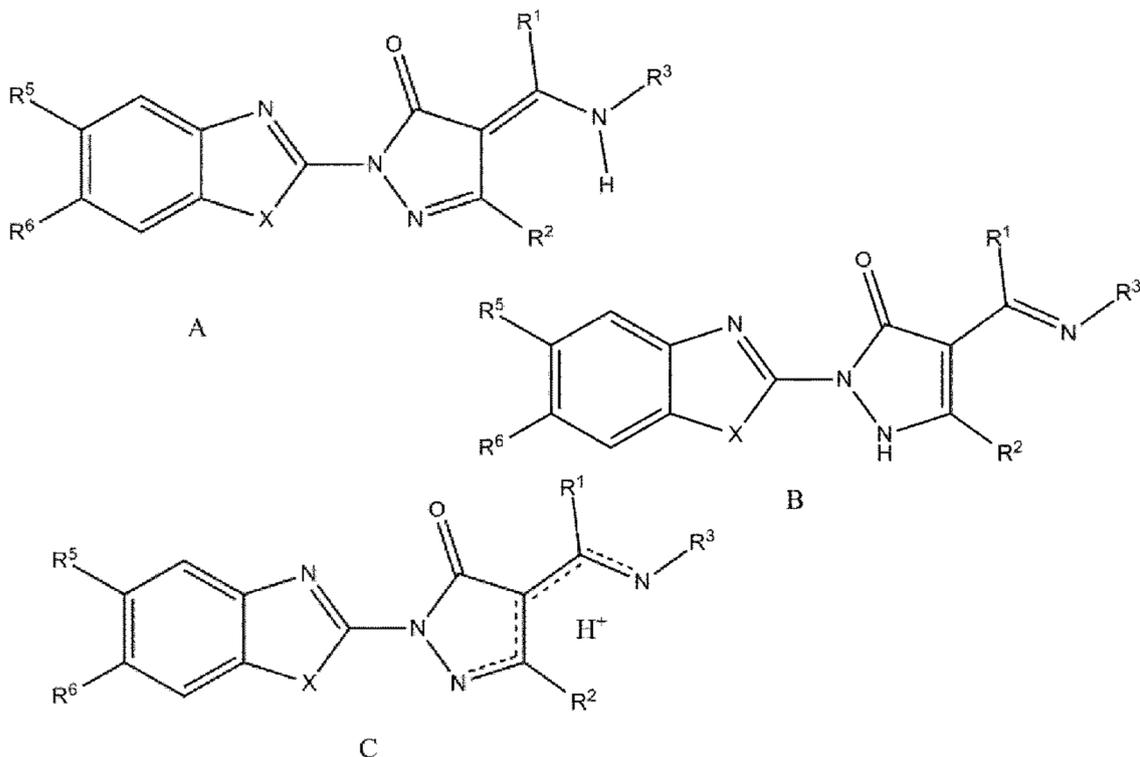
El prefijo (1C-4C) se refiere al número de 1-4 átomos de carbono en el grupo alquilo, alqueno o alquino. La definición incluye entre otros un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo terciario, vinilo, etinilo, ciclopropilo y propinilo.

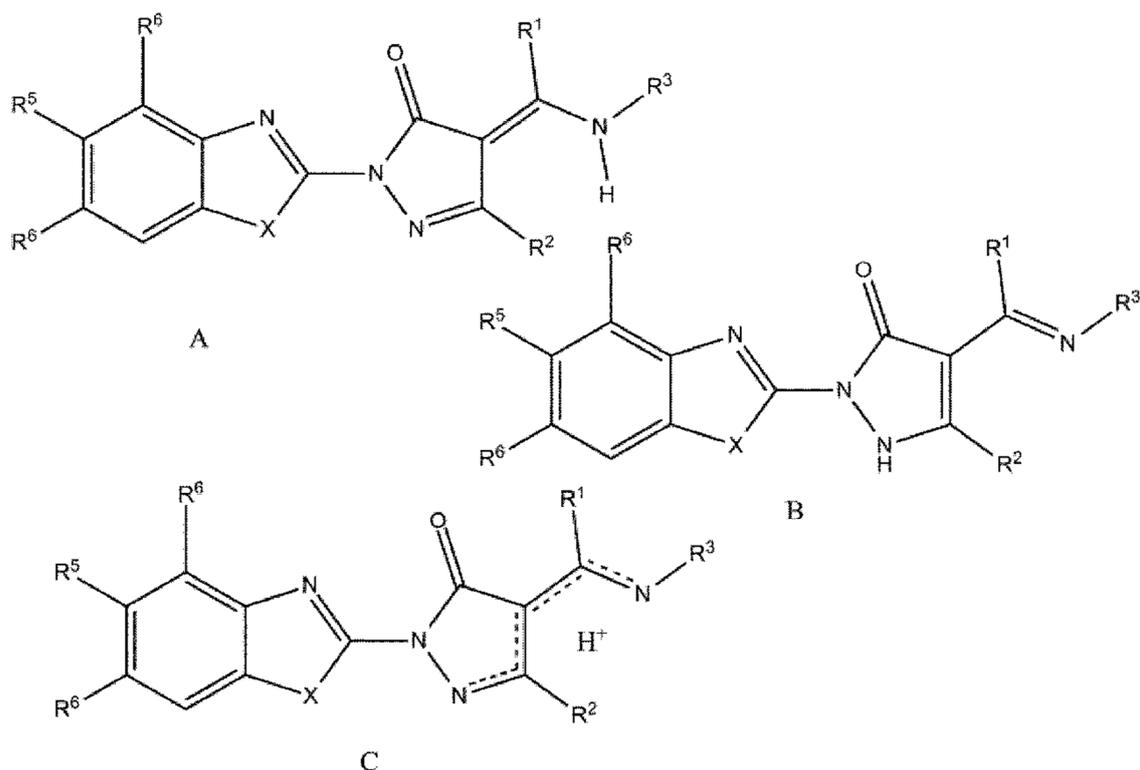
15 Halo o halógeno significa flúor, cloro, bromo, yodo.

Haloalquilo, haloalqueno o haloalquino significa respectivamente un alquilo, alqueno y alquino sustituido con uno o más halógenos.

Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se conoce en la técnica farmacéutica, tal como cloruro, maleato, lactato etc.

20 Debe considerarse que los compuestos que se describen en el presente documento existen en isómeros tautómeros cuando R<sup>3</sup> y/o R<sup>4</sup> son hidrógeno. Como se muestra en las fórmulas A, B y C siguientes, el sistema del doble enlace sobre la aminometilpirazolona [A] puede cambiar al sistema de la iminometilpirazolona en [B] de tal manera que la representación deslocalizada como en la fórmula [C] sería una manera equivalente de representar los compuestos que se describen en el presente documento. De todos modos, estos isómeros tautómeros están comprendidos en la  
 25 definición de los compuestos que se describen en el presente documento como definidos como definidos con el respaldo de las fórmulas.





Adicionalmente, el doble enlace en el metileno, o metilideno, si  $R^1$  tiene un significado de alquilo, y el enlace imino puede estar en la configuración Z o E. El compuesto que se describe en el presente documento no se especifica con respecto a este isomerismo. Solo se ha determinado el resultado de la síntesis de los compuestos especificados y por tanto se define implícitamente dicha característica de compuestos particulares.

5

Se puede preparar un compuesto como se describe en el presente documento, por ejemplo, comenzando con la preparación de la estructura de 2,4-dihidropirazol-3-ona, que se sintetiza a través de una reacción de condensación-ciclación de hidrazinas y ésteres de acetoacetato adecuada tanto en etanol como en mezclas de etanol / ácido acético a temperaturas de reflujo donde  $X=S$  y en metanol que contiene una cantidad catalítica de HCl concentrado donde  $X=N$ . El producto de la ciclación está usualmente recogido mediante filtración, enjuagando la torta de filtro con etanol y secando al vacío.

10

En la segunda etapa de reacción, la 1,2-dihidropirazol-3-ona así obtenida se somete a una reacción de aminometilación en THF a temperatura ambiente. El producto precipitado puede purificarse mediante filtración, enjuagando la torta de filtro con un disolvente adecuado y secando al vacío.

15

En la tercera etapa y en la etapa final, la aminometilidenopirazol-3-ona se trata con amina primaria adecuada en metanol o etanol a temperatura ambiente o en cualquier temperatura que conduce hasta una temperatura de reflujo del disolvente de reacción. El producto puede purificarse mediante filtración y enjuagando con metanol o etanol y secando al vacío.

20

Se puede preparar una sal de adición farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con procedimientos convencionales. Las sales se obtienen usualmente combinando la base libre con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, fumárico, maleico, cítrico o succínico.

25

El efecto terapéutico o preventivo de un compuesto como se describe en el presente documento puede obtenerse mediante la administración del compuesto a un paciente (humano o animal, macho o hembra) que necesita tratamiento administrando el compuesto tanto por vía tópica, local o sistémica. Cualquier ruta entérica o parenteral, tal como transdérmica, transmucosal, oral, rectal, intravenosa, intramuscular o subcutánea, se puede seleccionar como la más adecuada en las circunstancias de la dolencia del paciente y la localización de las células cancerosas. La administración ayudará mucho en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento. Una formulación farmacéutica de un compuesto como se describe en el presente documento puede prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica, variando desde píldoras convencionales, comprimidos y soluciones a formulaciones más sofisticadas para las formulaciones de depósito o las formulaciones adaptadas para las rutas de administración concretas. La resorción del compuesto que se describe en el presente documento por el paciente puede facilitarse o retrasarse por los aditivos farmacéuticos.

30

En uso terapéutico es posible seleccionar regímenes de administración concretos para la dosificación continua o

múltiple por día, o para regímenes de tratamiento detallados durante un determinado periodo de tiempo, por ejemplo, una semana, un mes u otros periodos, continuos o intermitentes. En el campo de la terapia contra el cáncer se necesita a menudo o es beneficioso usar más de un procedimiento para combatir la enfermedad. Un compuesto como se describe en el presente documento es adecuado para el tratamiento combinado con otros tratamientos.

5 La selección de la dosis depende de las rutas de administración y el tipo y la dolencia del paciente tratado. La dosis eficaz por administración o por día estará usualmente en el intervalo de 0,001 - 1000 mg por paciente, o, se expresa en una cantidad por kg de paciente, en particular, considerando a pacientes de peso pequeño (por ejemplo, niños o animales) entre 0,0001 - 100 mg/kg. El intervalo preferido es 0,01 - 5 mg/kg o 1- 350 mg para un paciente humano promedio

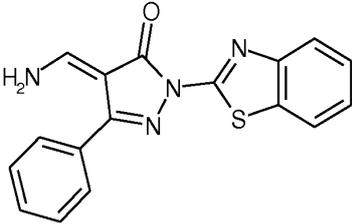
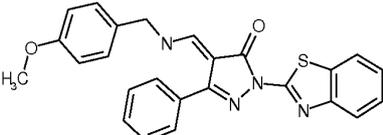
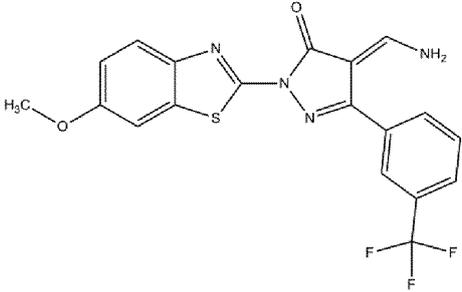
10 Sin desear quedar ligado a teoría alguna en el uso de la invención, se encontró que una importante contribución al mecanismo terapéutico de los compuestos de la invención puede residir en la interferencia con el proceso de invasión en tejido sano, como por ejemplo, la interacción entre células de cáncer de próstata y el microambiente del hueso.

Para determinar la eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención, los inventores emplearon un ensayo modelo basado en la migración de células en una cámara de migración. Este modelo es aceptado en la técnica ya que proporciona datos representativos sobre la capacidad de las células de metastatizar.

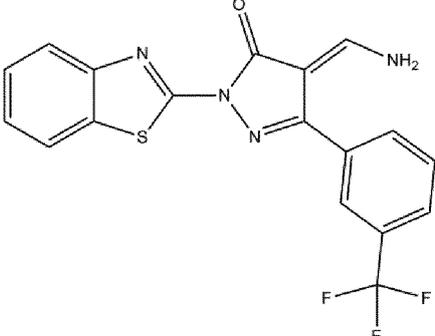
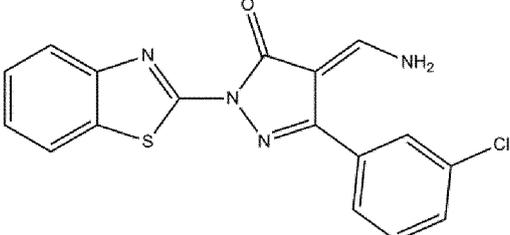
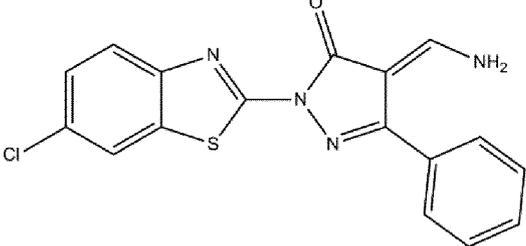
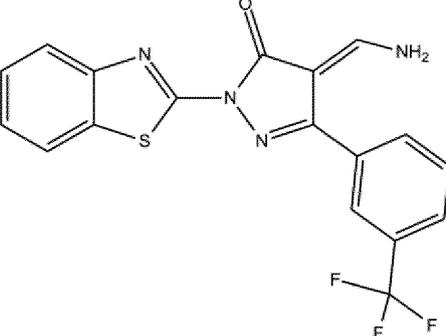
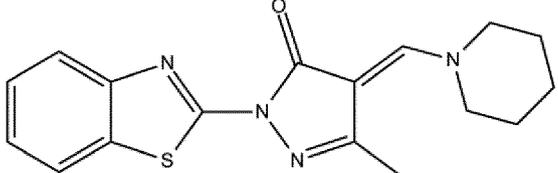
15

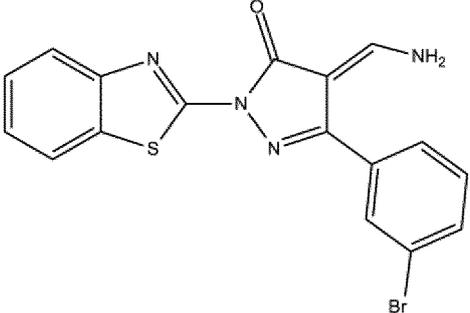
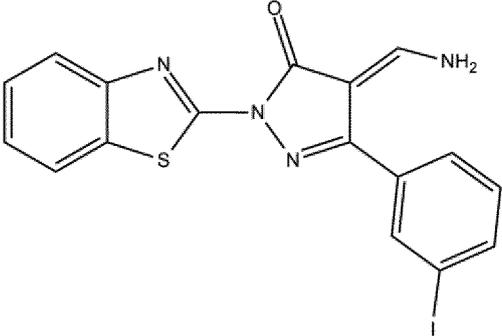
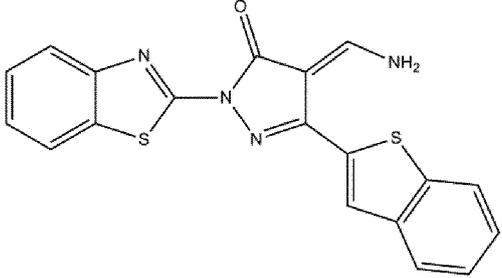
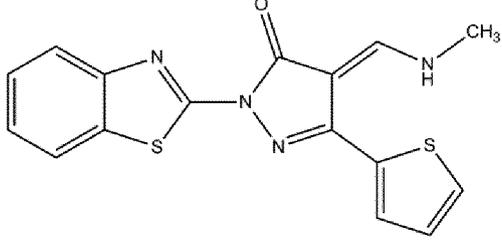
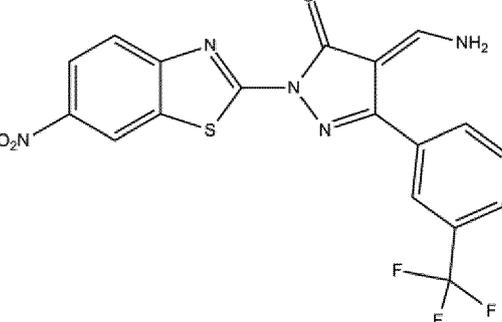
Los inventores encontraron que un compuesto preferido como se describe en el presente documento inhibe la invasión de células tumorales en más de un 25%. El compuesto particularmente preferido mostró también una actividad anti-invasión dependiente de la dosis de aproximadamente un 40%. Los compuestos que se describen en el presente documento so por tanto capaces de interferir con la adquisición de un fenotipo invasivo en el cáncer de próstata humano inhibiendo el proceso EMT. Los compuestos más potentes para este efecto son los más preferidos a la vista reducida necesaria para su uso en terapia.

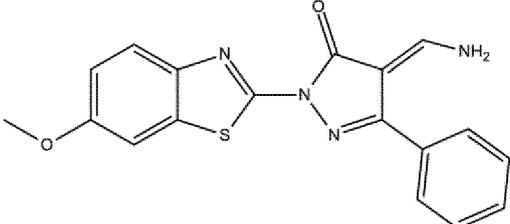
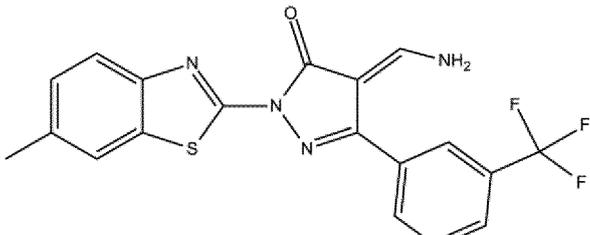
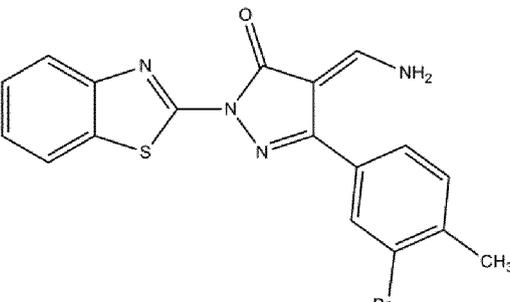
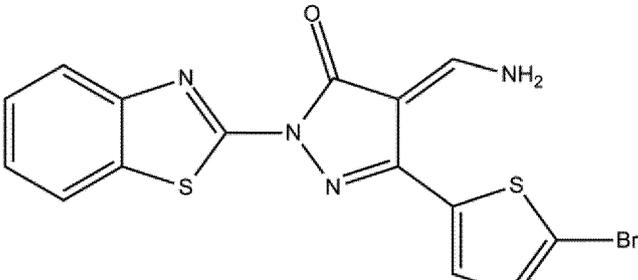
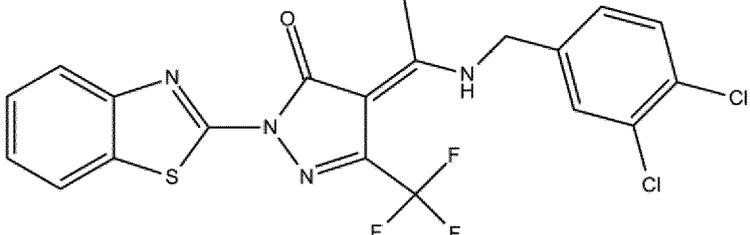
20

Compuesto	Resultados del % de inhibición de la invasión en los ensayos de invasión. Si se proporcionan más valores, estos son los resultados de ensayos repetidos
	52 49 45
	35
	93 45

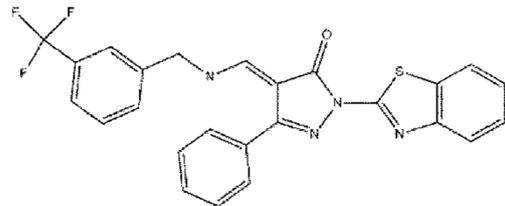
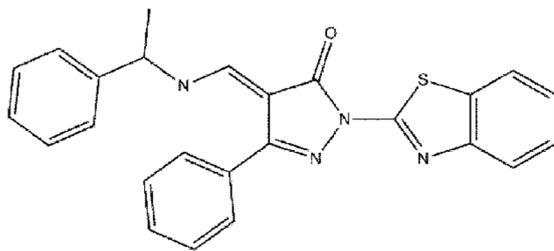
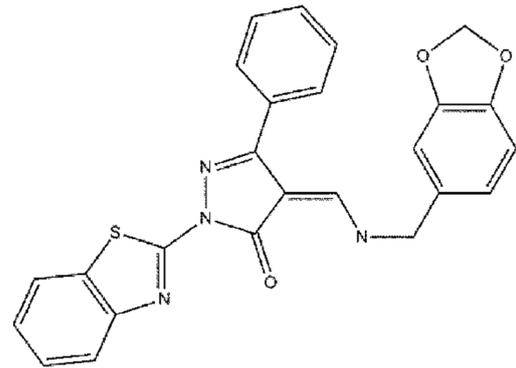
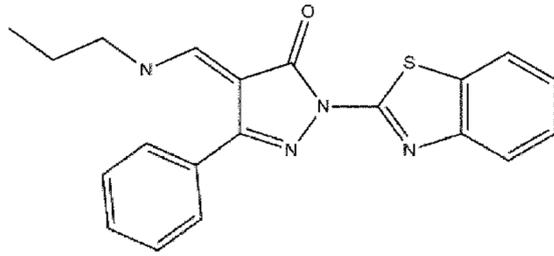
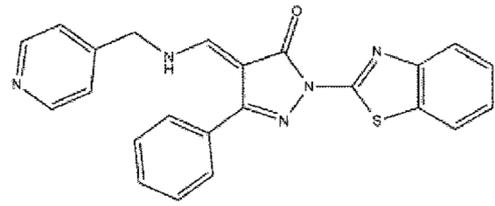
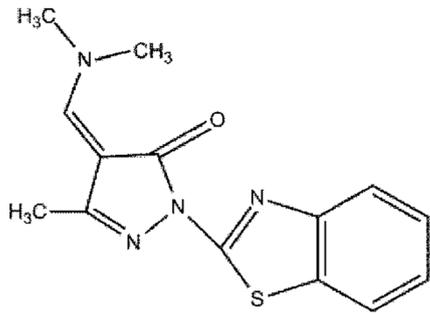
(continuación)

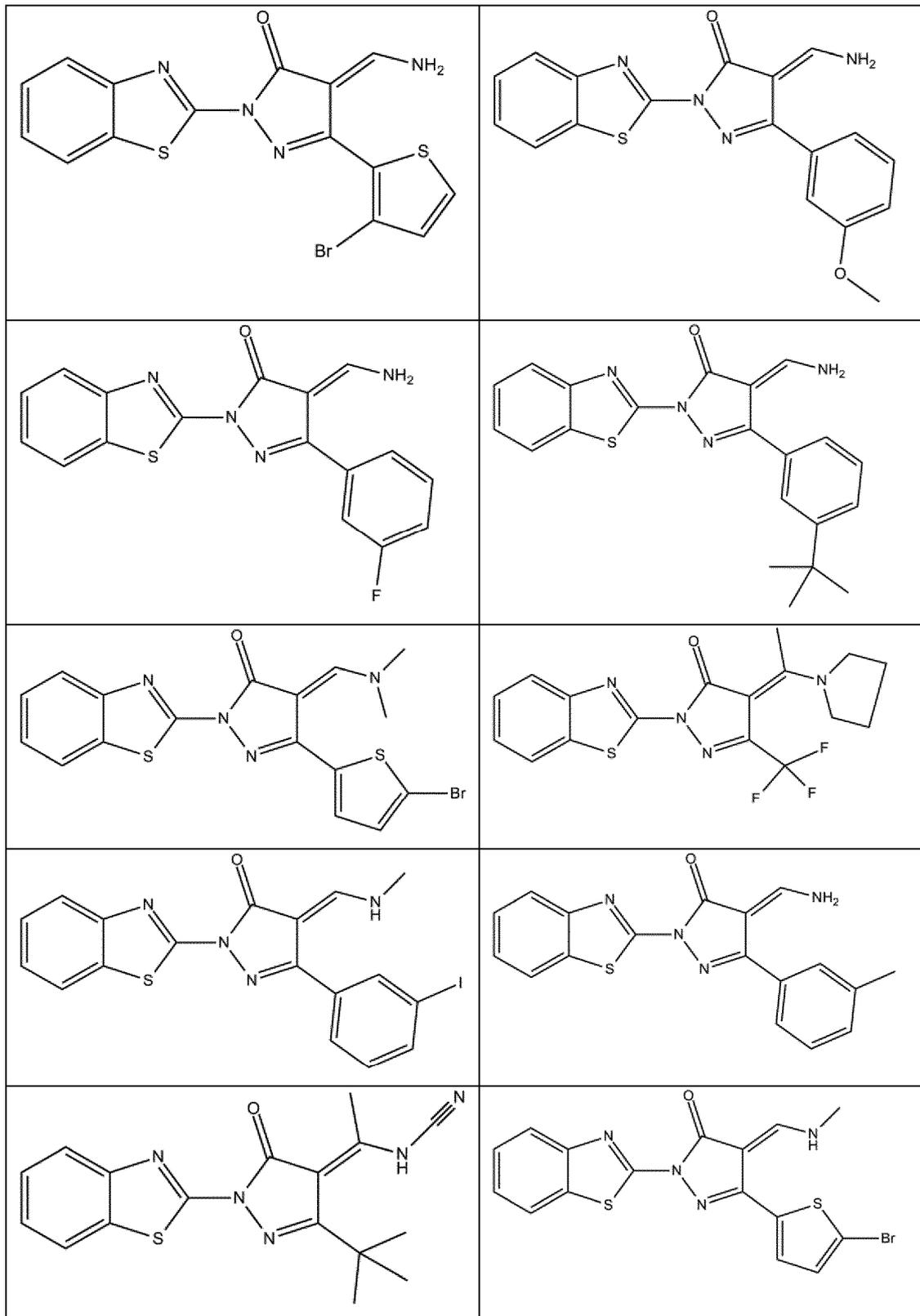
Compuesto	Resultados del % de inhibición de la invasión en los ensayos de invasión. Si se proporcionan más valores, estos son los resultados de ensayos repetidos
	91
	91
	89%
	89 82 78
	88

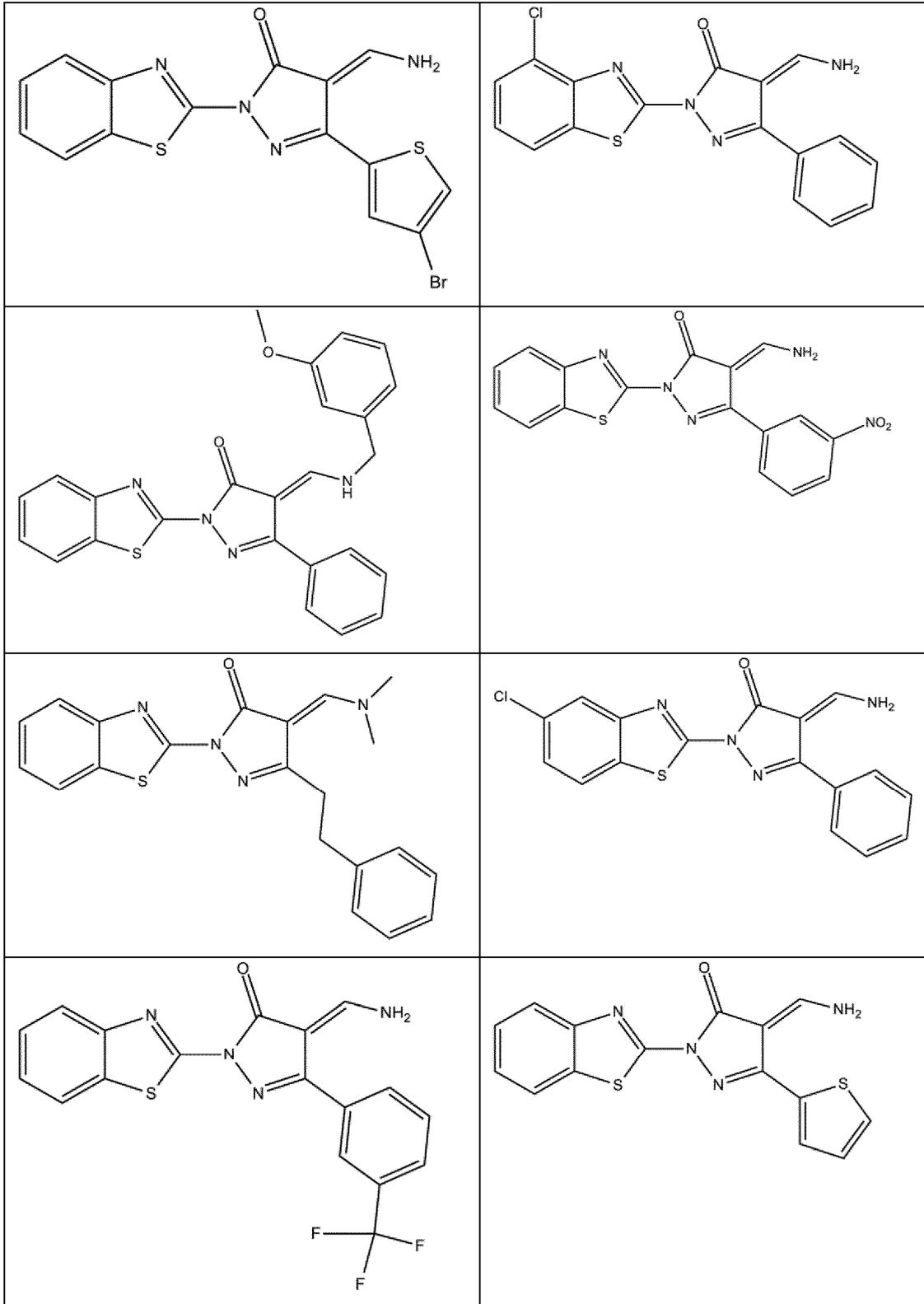
 <chem>Nc1cc(Br)ccc1C2=CN(C(=O)C2)c3nc4ccccc4s3</chem>	87 76
 <chem>Nc1ccc(I)cc1C2=CN(C(=O)C2)c3nc4ccccc4s3</chem>	86
 <chem>Nc1cc2c(cc1)oc3ccccc23C4=CN(C(=O)C4)c5nc6ccccc6s5</chem>	76 %
 <chem>CNc1cc2c(cc1)oc3ccccc23C4=CN(C(=O)C4)c5nc6ccccc6s5</chem>	75 %
 <chem>Nc1cc(C(F)(F)F)ccc1C2=CN(C(=O)C2)c3nc4ccccc4s3</chem>	73

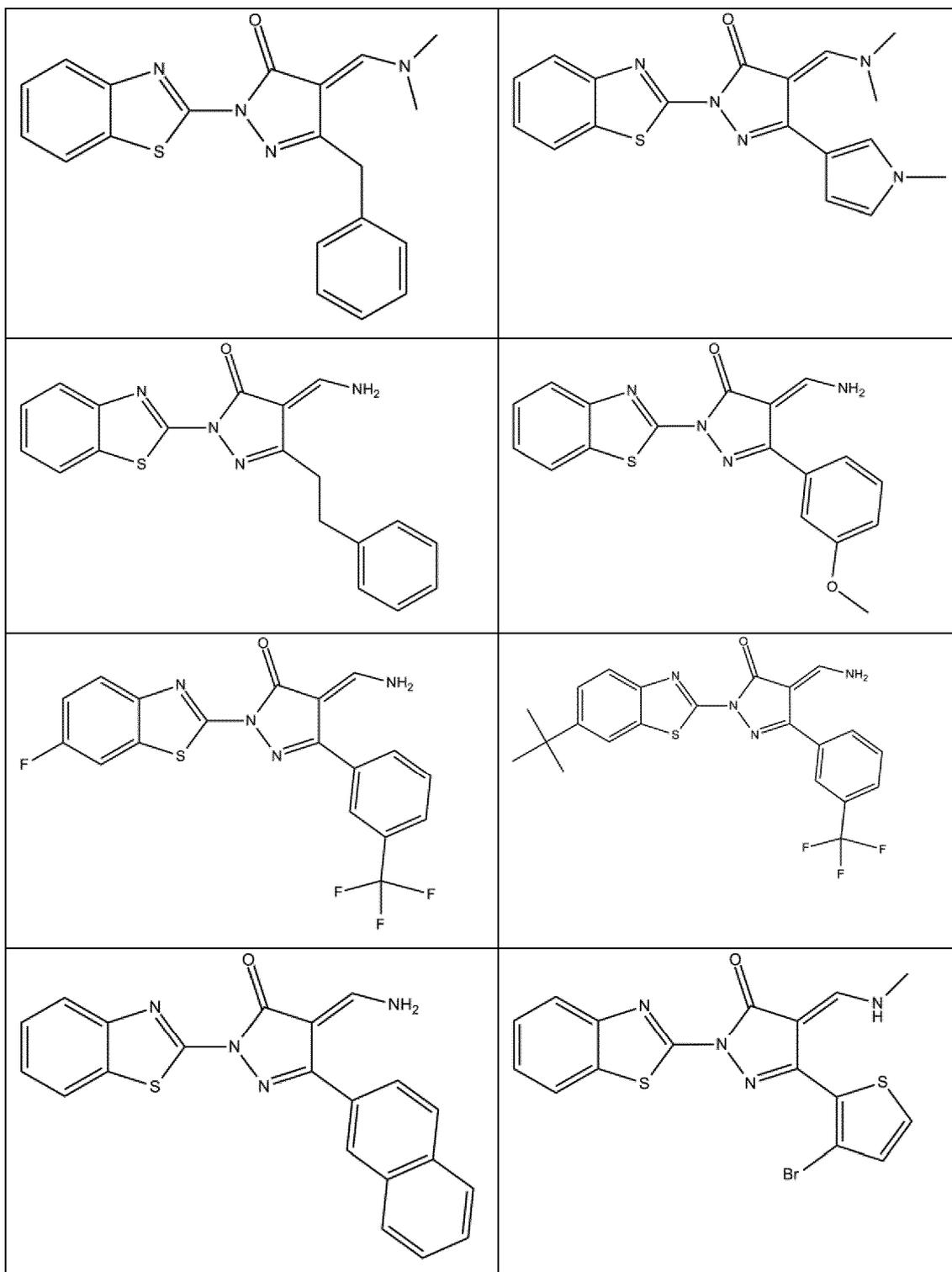
	70
	67
	57 %
	57
	56

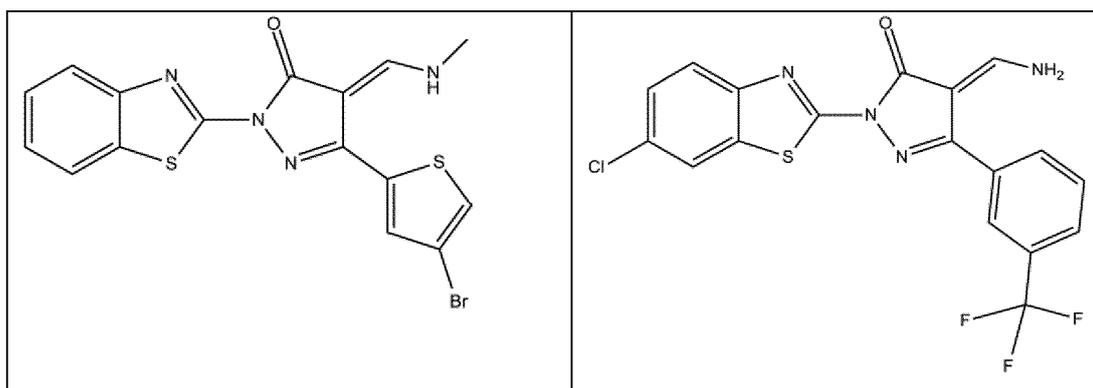
La descripción proporciona también compuestos que se muestran en la siguiente tabla:











El tratamiento de los ratones con 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona disminuyó el número de lesiones óseas y carga tumoral metastásica. Las células cancerosas y la carga tumoral se vigilaron mediante el diagnóstico por imágenes de bioluminiscencia de cuerpo completo. Los datos muestran que un compuesto como se describe en el presente documento afecta la formación de la metástasis esquelética de novo por las células PC-3M-Pro4luc+ *in vivo*. Tal como un ensayo *in vivo* puede conducir a una selección, preferencia, desección o desaprobación adicional de compuestos individuales para programas adicionales para el desarrollo de un compuesto para su uso en medicina prescriptiva. Un compuesto de interés concreto para dicho ensayo avanzado es, 4-(aminometileno)-2-(2-benzotiazolil)-2,4-dihidro-5-(3-clorofenil)-3H-pirazol-3-ona.

## 10 Ejemplos

### Ejemplo 1: preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(2-metoxifenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.

Una solución de 1,00 g (4,45 mmol) de (2-metoxibenzoil)acetato de etilo y 743 mg (4,45 mmol) de 2-hidrazinobenzotiazol en 15 ml de etanol, que contenía unas gotas de AcOH, se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de evaporar el disolvente de reacción y sustituirlo por éter dietílico que contenía una pequeña cantidad de acetona, el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para dar 1,33 g (4,11 mmol, 92%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(2-metoxifenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,40 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

A una solución de 722 mg (2,23 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(2-metoxifenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 15 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (326 µl, 2,46 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tras lo cual la mezcla de reacción se diluyó con una pequeña cantidad de éter dietílico. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 824 mg (2,18 mmol, 98%) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-(2-metoxi-fenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

Una suspensión de 625 mg (1,65 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-(2-metoxi-fenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de etanol y 10 ml de una solución de amoníaco al 25% se calentaron a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con un poco de agua, los sólidos se filtraron, se lavaron con etanol y se secaron para dar 481 mg (1,37 mmol, 83%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(2-metoxifenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40 (s a, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 3,80 (s, 3H).

### Ejemplo 2: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-fenil-2,4 dihidropirazol-3-ona.

Una solución de 1,75 g (9,08 mmol) de benzoiacetato de etilo y 1,50 g (9,08 mmol) de 2-hidrazinobenzotiazol en 30 ml de etanol se calentó a reflujo durante 4h en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con etanol frío, dietiléter y se secó para dar 1,66 g (5,66 mmol, 62%) de 2-benzotiazol-2-il-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,90 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,30 (t, 1H), 6,10 (s, 1H).

A una solución de 190 mg (0,648 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (90 µl, 0,680 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con acetona y se secaron para dar 125 mg (0,359 mmol, 55%) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Una suspensión de 100 mg (0,287 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-

ona en 5 ml de una solución de amoniaco al 25% se calentó a 120 °C en un recipiente a presión durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar 48 mg (0,150 mmol, 52%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,05 (s a, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (t, 1H).

**Ejemplo 3: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona (no de acuerdo con la invención)**

Una solución de 500 mg (3,37 mmol) de 2-hidrazino-1H-benzoimidazol y 713 mg (3,70 mmol) de benzoilacetato de etilo en 15 ml de metanol que contenía una cantidad catalítica de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se secó para dar 966 mg (3,09 mmol, 92%) de 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona como la sal de clorhidrato. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 7,95 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,20 (m 2H), 6,10 (s, 1H).

A una suspensión de 100 mg (0,36 mmol) de la sal de clorhidrato de 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona en 5 ml de dioxano se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (52 µl, 0,39 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tras lo cual, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con una pequeña cantidad de éter dietílico. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 99 mg (0,30 mmol, 83%) de 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 13,40 (s a, 1H), 8,55 (s a, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Una suspensión de 50 mg (0,15 mmol) de 2-(1H-benzoimidazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en 3 ml de una solución de amoniaco al 25% se calentó a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y se secaron para dar 32 mg (0,11 mmol, 70%) de 4-[1-aminometiliden]-2-(1H-benzoimidazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 12,20 (s a, 1H), 9,40 (s a, 2H), 8,05 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (m, 5H), 7,10 (m, 2H).

**Ejemplo 4: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-(4-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona (no de acuerdo con la invención)**

Se suspendió 4-clorobenzotiazol-2-ilamina (5,04 g, 27,29 mmol) en 35 ml de etilenglicol a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrazina hidratada (3,98 ml, 81,87 mmol) seguido de ácido clorhídrico concentrado (2,24 ml, 27,29 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 150 °C. Después de 1,5 h se formó un precipitado y se continuó el calentamiento durante 1,5 h más, momento en el cual la mezcla se enfrió, se añadió agua y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar 5,33 g (26,69 mmol, 98%) de (4-clorobenzotiazol-2-il)-hidrazina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,40 (s a, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,15 (s a, 2H).

Una solución de 1,09 g (5,46 mmol) de (4-clorobenzotiazol-2-il)-hidrazina y 1,15 g (6,01 mmol) de benzoilacetato de etilo en 30 ml de etanol se calentó a reflujo durante 2 días en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con un poco de EtOH y se secó para dar 1,56 g (4,76 mmol, 87%) de 2-(4-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 12,80 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,35 (t, 1H), 6,15 (s, 1H).

A una solución de 657 mg (2,00 mmol) de 2-(4-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona en 20 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (293 µl, 2,26 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tras lo cual, los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 681 mg (1,78 mmol, 89%) de 2-(4-clorobenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 7,95 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,55 (m, 4H), 7,25 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Una suspensión de 545 mg (1,42 mmol) de 2-(4-clorobenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de solución de amoniaco 7 N en MeOH se calentó a 100 °C en un recipiente a presión durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 460 mg (1,37 mmol, 91%) de 4-[1-aminometiliden]-2-(4-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,45 (s a, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,35 (t, 1H).

**Ejemplo 5: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-(5-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona (no de acuerdo con la invención)**

Se disolvió 5-clorobenzotiazol-2-tiol (5,21 g, 25,83 mmol) en 50 ml de DMF a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se añadieron 4,28 g (31,00 mmol) de carbonato potásico y 1,93 ml (31,00 mmol) de yoduro de metilo y la agitación se continuó durante una noche, momento en el cual, la TLC (sílice, EtOAc al 25% en PE 40/60) indicó el consumo completo del material de partida. Se añadió agua a la mezcla de reacción y los sólidos resultantes se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 5,35 g (24,80 mmol, 96%) de 5-cloro-

2-metilsulfanilbenzotiazol. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,05 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 2,75 (s, 3H).

Una mezcla de 5-cloro-2-metilsulfanilbenzotiazol (5,03 g, 23,32 mmol) e hidrazina hidratada (11,33 ml, 233,17 mmol) en 5 ml de EtOH se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C. Después de 3 h, apareció un precipitado pesado en la mezcla de reacción, momento en el cual la suspensión se enfrió, se añadió agua, y los sólidos resultantes se recogieron, se lavaron con agua y se secaron para dar 4,43 g (22,83 mmol, 95%) de (5-clorobenzotiazol-2-il)-hidrazina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,10 (s a, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,10 (s a, 2H).

Una solución de 935 g (4,68 mmol) de (5-clorobenzotiazol-2-il)-hidrazina y 990 mg (5,15 mmol) de benzoilacetato de etilo en 30 ml de etanol se calentó a reflujo durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con un poco de EtOH y se secó para dar 970 mg (2,96 mmol, 63%) de 2-(5-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 13,00 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 6,10 (s, 1H).

A una solución de 800 mg (2,44 mmol) de 2-(5-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona en 20 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (357 µl, 2,68 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tras lo cual se añadió éter y los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 790 mg (2,06 mmol, 85%) de 2-(5-clorobenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,05 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 5H), 7,35 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Una suspensión de 650 mg (1,70 mmol) de 2-(5-clorobenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de solución de amoniaco 7 N en MeOH se calentó a 100 °C en un recipiente a presión durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 439 mg (1,38 mmol, 82%) de 4-[1-aminometiliden]-2-(5-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,50 (s a, 2H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (t, 1H).

#### Ejemplo 6: Preparación de 4-[1-aminometilideno]-2-(6-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona.

Se suspendió 6-clorobenzotiazol-2-ilamina (5,44 g, 27,84 mmol) en 35 ml de etilenglicol a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrazina hidratada (4,06 ml, 83,52 mmol) seguido de ácido clorhídrico concentrado (2,28 ml, 27,84 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 150 °C. Después de 3 h la mezcla se enfrió, se vertió agua y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar 4,98 g (24,94 mmol, 90%) de (6-clorobenzotiazol-2-il)-hidrazina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,15 (s a, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,05 (s a, 2H).

Una solución de 1,06 g (5,28 mmol) de (6-clorobenzotiazol-2-il)-hidrazina y 1,01 g (5,82 mmol) de benzoilacetato de etilo en 25 ml de etanol se calentó a reflujo durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente, se lavó con EtOH y se secó para dar 580 mg (4,76 mmol, 34%) de 2-(6-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 13,00 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 6,10 (s, 1H).

A una solución de 580 mg (1,77 mmol) de 2-(6-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona en 20 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (282 µl, 2,12 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tras lo cual los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 628 mg (1,78 mmol, 93%) de 2-(6-clorobenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Una suspensión de 420 mg (1,10 mmol) de 2-(6-clorobenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de solución de amoniaco 7 N en MeOH se calentó a 100 °C en un recipiente a presión durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 275 mg (0,775 mmol, 70 %) de 4-[1-aminometiliden]-2-(6-clorobenzotiazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,50 (2s a, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (m, 4H).

#### Ejemplo 7: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-5 (3-trifluorometilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.

6-Metoxibenzotiazol-2-ilamina (7,20 g, 40,00 mmol) se suspendió en 40 ml de etilenglicol a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidrazina hidratada (5,80 ml, 120,00 mmol) seguido de ácido clorhídrico concentrado (3,28 ml, 40,00 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó en un baño de aceite a 150 °C. Después de 2,5 h la mezcla se enfrió, se añadió agua y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para dar 7,09 g (36,31 mmol, 91%) de (6-metoxibenzotiazol-2-il)-hidrazina. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,75 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,90 (s a, 2H), 3,70 (s, 3H).

Una solución de 789 mg (4,04 mmol) de (6-metoxibenzotiazol-2-il)-hidrazina y 9,95 mg (4,04 mmol) de (3-

trifluorobenzoi)acetato de metilo en 30 ml de etanol se calentó a reflujo durante 5h en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos enfriados se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 1,06 g (2,71 mmol, 67%) de 2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-5-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,80 (s a, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

5 A una solución de 458 mg (1,17 mmol) de 2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-5-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 20 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (171 µl, 1,29 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió éter dietílico para inducir la precipitación. Después de una hora más de agitación, el volumen de reacción se concentró hasta circa del 10% del volumen original, se añadió éter dietílico y los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 450 mg (1,00 mmol, 86%) de 2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-(3-trifluorometilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00-7,80 (m, 3H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

10 Una suspensión de 355 mg (0,725 mmol) de 2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-(3-trifluorometilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de solución de amoníaco 7N en MeOH se calentó a 100 °C en un recipiente a presión durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 280 mg (0,669 mmol, 92%) de 4-[1-aminometiliden]-2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-5-(3-trifluorometilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,50 (2s a, 2H), 8,10 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

15 **Ejemplo 8: Preparación de 4-[1-Aminometilideno]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-trifluorometilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

20 Una solución de 1,80 g (7,31 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,21 g (7,31 mmol) de éster metílico del ácido 3-(3-trifluorometilfenil)-3-oxo-propiónico en 50 ml de etanol se calentó a reflujo durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos enfriados se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 2,12 g (5,87 mmol, 80%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,00 (s a, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,25 (s, 1H).

25 A una solución de 414 mg (1,15 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-trifluorometilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (160 µl, 1,20 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una pequeña cantidad de éter dietílico se añadió y los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 398 mg (0,956 mmol, 83%) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-(3-trifluorometilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00-7,70 (m, 7H), 7,50 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

30 Una suspensión de 239 mg (0,574 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-(3-trifluorometilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de una solución de amoníaco 7N en MeOH se calentó a 100 °C en un recipiente a presión durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 163 mg (0,420 mmol, 73%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-trifluorometilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,60 (s a, 2H), 8,10 (m, 4H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (t, 1H).

35 **Ejemplo 9: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-clorofenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

40 Una solución de 1,00 g (4,20 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 730 mg (4,20 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3-clorofenil)-3-oxopropiónico en 20 ml de etanol se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos enfriados se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 1,25 g (3,81 mmol, 91%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-clorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,00 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00-7,80 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 6,20 (s, 1H).

45 A una solución de 647 mg (1,97 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-clorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 15 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (288 µl, 2,17 mmol). La reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 706 mg (1,84 mmol, 94%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-clorofenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (2s, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

50 Una suspensión de 424 mg (1,11 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-clorofenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 5 ml de EtOH y 20 ml de una solución acuosa de amoníaco al 25% se calentaron a 60 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 386 mg (1,09 mmol, 98%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-clorofenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,60 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (t, 1H).

55 **Ejemplo 10: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-metilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

Una solución de 801 mg (4,85 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,00 g (4,20 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3-metilfenil)-3-oxopropiónico en 25 ml de etanol se calentaron a reflujo durante 22h en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH frío y se secaron para dar 1,41 g (4,59 mmol, 95%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-metilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,90 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40-7,20 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

A una solución de 525 mg (1,71 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-metilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (238 µl, 1,79 mmol). La reacción se agitó durante 4h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 565 mg (1,56 mmol, 91%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-metilfenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50-7,20 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Una suspensión de 350 mg (0,966 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-metilfenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de solución de amoníaco 7N en MeOH se calentó a 100 °C en un recipiente a presión durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 300 mg (0,897 mmol, 93%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-metilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,45 (s a, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45-7,30 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

#### **Ejemplo 11: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-metoxifenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

Una solución de 1,23 g (7,44 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,65 g (7,44 mmol) de 3-(3-metoxifenil)-3-oxopropiónico éster etílico del ácido en 40 ml de etanol se calentó a reflujo durante 5 h en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos enfriados se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 1,68 g (5,20 mmol, 70%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-metoxifenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,00 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55-7,30 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

A una solución de 504 mg (1,56 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-metoxifenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (217 µl, 1,64 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con acetona y se secaron para dar 549 mg (1,45 mmol, 93%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-metoxifenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Una suspensión de 266 mg (0,703 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-metoxifenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de una solución de amoníaco 7 N en MeOH se calentaron a 100 °C en un recipiente a presión durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 168 mg (0,479 mmol, 68%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-metoxifenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40 (s a, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

#### **Ejemplo 12: Preparación de 4-[1-Aminometilideno]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromo-4-metilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

A una suspensión de 376 mg de NaH (9,39 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en 30 ml de THF seco en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente carbonato de dietilo (1,14 ml, 9,39 mmol) y 3-bromo-4-metilacetofenona (1,00 g, 4,69 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 h tras lo cual la TLC (sílice, EtOAc/PE 40-60 2:3) indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla se enfrió, se añadió lentamente 20 ml de agua seguido de 10 gotas de AcOH y extracción con 2x200 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de agua, 20 ml de salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 1,34 g de éster etílico del ácido 3-(3-bromo-4-metilfenil)-3-oxopropiónico que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,20 (c, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Una solución de 776 mg (4,70 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,34 g (4,70 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3-bromo-4-metilfenil)-3-oxopropiónico en 15 ml de etanol se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos enfriados se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH frío y se secaron para dar 1,80 g (4,66 mmol, 99%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromo-4-metilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,90 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 6,15 (s, 1H), 2,40 (s, 3H).

A una solución de 630 mg (1,63 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromo-4-metilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (240 µl, 1,79 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 610 mg (1,38 mmol, 85%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromo-4-metilfenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Una suspensión de 250 mg (0,583 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromo-4-metilfenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-

2,4-dihidropirazol-3-ona en 5 ml de EtOH y 5 ml de una solución acuosa de amoniaco al 25% se calentaron a 60 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 185 mg (0,448 mmol, 77%) de 4-[1-aminometilideno]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromo-4-metilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,50 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (t, 1H), 2,40 (s, 3H).

**Ejemplo 13: Preparación de 4-[1-Aminometilideno]-5-benzo[b]tiofen-2-il-2-benzotiazol-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

A una suspensión de 452 mg de NaH (11,30 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en 30 ml de THF seco en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente carbonato de dietilo (1,38 ml, 11,30 mmol) y 2-acetilbenzo[b]tiofeno (1,00 g, 5,67 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h, se enfrió, se añadieron 20 ml de agua lentamente seguido de 10 gotas de AcOH y la mezcla se extrajo con 3x200 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de agua, 100 ml de salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 1,47 g de éster etílico del ácido 3-benzo[b]tiofen-2-il-3-oxopropiónico que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,20 (s, 1H), 8,05 (2d, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,10 (c, 2H), 1,20 (t, 3H).

Una solución de 665 mg (4,03 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,0 g (4,70 mmol) de éster etílico del ácido 3-benzo[b]tiofen-2-il-3-oxopropiónico en 10 ml de etanol y 2 ml de HOAc se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos enfriados se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH frío y se secaron para dar 240 mg (0,689 mmol, 17%) de 5-benzo[b]tiofen-2-il-2-benzotiazol-2-il-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 12,90 (s a, 1H), 8,10-7,80 (m, 5H), 7,55 (t, 1H), 7,40 (m, 3H), 6,10 (s, 1H).

A una solución de 400 mg (1,15 mmol) de 5-benzo[b]tiofen-2-il-2-benzotiazol-2-il-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (170 µl, 1,26 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con THF y se secaron para dar 286 mg (0,707 mmol, 61%) de 5-benzo[b]tiofen-2-il-2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometilideno]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,10 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (m, 3H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

Una suspensión de 100 mg (0,247 mmol) de 5-benzo[b]tiofen-2-il-2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometilideno]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 4 ml de EtOH y 4 ml de solución acuosa de amoniaco al 25% se calentaron a 60 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 55 mg (0,146 mmol, 59%) de 4-[1-aminometilideno]-5-benzo[b]tiofen-2-il-2-benzotiazol-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,70 (s a, 2H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (t, 1H).

**Ejemplo 14: Preparación de 4-[1-aminometilideno]-2-benzotiazol-2-il-5-tiofen-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

A una suspensión de 630 mg de NaH (15,85 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en 40 ml de tolueno seco en una atmósfera de nitrógeno se añadió carbonato de dietilo lentamente (1,92 ml, 15,85 mmol) y 2-acetiltiofeno (1,00 g, 7,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h, se enfrió, se añadieron lentamente 200 ml de agua seguido de 2 ml de AcOH y la mezcla se extrajo con 3x200 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de agua, 300 ml de salmuera, se secaron con sulfato de magnesio y se evaporaron para dar un aceite en bruto que se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 10 % en PE 40-60) para dar 1,00 g (5,04 mmol, 64%) de éster etílico del ácido 3-tiofen-2-il-3-oxopropiónico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl3): δ 8,15 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,20 (c, 2H), 3,90 (s, 2H), 1,25 (t, 3H).

Una solución de 870 mg (5,25 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,04 g (5,25 mmol) de éster etílico del ácido del ácido 3-tiofen-2-il-3-oxopropiónico en 15 ml de etanol se calentó a reflujo durante 18h en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos enfriados se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH frío y se secaron para dar 1,38 g (4,61 mmol, 88%) de 2-benzotiazol-2-il-5-tiofen-2-il-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 12,90 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,95 (s, 1H).

A una solución de 720 mg (2,41 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-tiofen-2-il-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetal (350 µl, 2,56 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió éter dietílico para inducir la precipitación tras lo cual los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico se secaron para dar 753 mg (2,12 mmol, 88%) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometilideno]-5-tiofen-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona como una mezcla de isómeros. A fin de obtener uno de los isómeros puros, se añadieron 5 ml de DCM a la mezcla isomérica sólida, se agitaron vigorosamente y se decantó el líquido de los sólidos restantes. El líquido se concentró, se filtraron los sólidos y se lavaron con 2 ml de DCM. Los sólidos combinados después de dos ciclos de lavado con DCM pesaron 82 mg y consistieron en un único isómero. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,00 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (s, 3H).

Una suspensión de 500 mg (1,41 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometilideno]-5-tiofen-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona en 5 ml de EtOH y 5 ml de solución acuosa de amoniaco al 25% se calentaron a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron

para dar 357 mg (1,09 mmol, 78%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-tiofen-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,40 (s a, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,25 (m, 1H).

**Ejemplo 15: Preparación de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(5-bromotiofen-2-il)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

5 A una suspensión de 597 mg de NaH (14,92 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en 75 ml de THF seco en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente carbonato de dietilo (1,81 ml, 14,92 mmol) y 2-acetil-5-bromotiofeno (1,53 g, 7,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, se enfrió, se vertió en agua helada y se acidificó con AcOH. La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron para dar 1,82 g (6,57 mmol, 88%) de 3-éster etílico del ácido (5-bromotiofen-2-il)-3-oxopropiónico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,5 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,20 (c, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,25 (t, 3H).

15 Una solución de 1,08 g (6,57 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,82 g (6,57 mmol) de éster etílico del ácido 3-(5-bromotiofen-2-il)-3-oxopropiónico en 25 ml de etanol que contenía 5 ml de AcOH se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos enfriados se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH frío y se secaron para dar 1,58 g (4,18 mmol, 64%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(5-bromotiofen-2-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,00 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,05 (s, 1H).

20 A una solución de 793 mg (2,10 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(5-bromotiofen-2-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 15 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (292 µl, 2,20 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con THF y se secaron para dar 621 mg (1,43 mmol, 68%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(5-bromotiofen-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,40-7,30 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

25 Una suspensión de 260 mg (0,60 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(5-bromotiofen-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de solución de amoníaco 7N en MeOH se agitó a temperatura ambiente en un matraz cerrado durante 2 días seguido por la evaporación del disolvente para dar 241 mg (0,59 mmol, 99%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(5-bromotiofen-2-il)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,60 (s a, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (m, 2H).

**Ejemplo 16: 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromofenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

30 Una solución de 609 mg (3,69 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,00 g (3,69 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3-bromofenil)-3-oxopropiónico en 20 ml de EtOH se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió, se añadieron 2 ml de agua y los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 1,23 g (3,30 mmol, 90%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,90 (s a, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,50-7,30 (m, 3H), 6,20 (s, 1H).

35 A una solución de 470 mg (1,26 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (185 µl, 1,39 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió éter dietílico y los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 487 mg (1,13 mmol, 90%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromofenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (2t, 2H), 7,35 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

40 Una suspensión de 467 mg (1,09 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromofenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH se calentó en un recipiente a presión hasta 100 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 382 mg (0,957 mmol, 88%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromofenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,60 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (t, 1H).

**Ejemplo 17: 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-yodofenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

50 Una solución de 519 mg (3,14 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,00 g (3,14 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3-yodofenil)-3-oxopropiónico en 20 ml de EtOH se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió, se añadieron 2 ml de agua y los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 1,14 g (2,71 mmol, 86%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-yodofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,00 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,20 (s, 1H).

55 A una solución de 393 mg (0,94 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-yodofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 20 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (137 µl, 1,03 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió éter dietílico y los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 424 mg (0,89 mmol, 95%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-yodofenil)-4-[1-

dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,00 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

5 Una suspensión de 196 mg (0,413 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-yodofenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 3 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH se calentó a 50 °C durante 1,5 horas y se dejó enfriar durante la noche. Los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 137 mg (0,307 mmol, 74%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-yodofenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,50 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (m, 2H).

**Ejemplo 18: 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-fluorofenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

10 Una solución de 786 mg (4,76 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,00 g (4,76 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3-fluorofenil)-3-oxopropiónico en 25 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió y los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 870 mg (2,79 mmol, 59%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 13,00 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,20 (s, 1H).

15 A una solución de 480 mg (1,54 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-fluorofenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (225 µl, 1,70 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió éter dietílico y los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 520 mg (1,42 mmol, 92%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-fluorofenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6): δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 3H), 7,40-7,30 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

20 Una suspensión de 360 mg (0,819 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-fluorofenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 3 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH se calentó en un recipiente a presión a 100 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 249 mg (0,736 mmol, 90%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-fluorofenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,40 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (m, 2H).

25 **Ejemplo 19: 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-t-butilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

30 A una suspensión de 984 mg de NaH (24,60 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en 15 ml de benceno seco en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente carbonato de dietilo (2,10 ml, 16,40 mmol) y 3-t-butilacetofenona (1,45 g, 8,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 3 ml de AcOH lentamente seguido de agua y extracción con EtOAc. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, PE (40-60) / EtOAc 20:1) para dar 1,45 g (5,84 mmol, 71%) de éster etílico del ácido 3-(3-t-butilfenil)-3-oxopropiónico.

35 Una solución de 964 mg (5,84 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,45 g (5,84 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3-t-butilfenil)-3-oxopropiónico en 5 ml de EtOH y 5 ml de HOAc se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió y los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 1,70 g (4,86 mmol, 83%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-t-butilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 13,05 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,55-7,30 (m, 4H), 6,10 (s, 1H), 1,35 (s, 9H).

40 A una solución de 1,00 g (2,86 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-t-butilfenil)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 20 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (4,20 µl, 3,15 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 690 mg (1,70 mmol, 60%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-t-butilfenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,30 (t, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 1,35 (s, 9H).

45 Una suspensión de 150 mg (0,371 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-t-butilfenil)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 5 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 114 mg (0,302 mmol, 82%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-t-butilfenil)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,45 (s a, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

**Ejemplo 20: 4-[1-aminometiliden]-2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona.**

50 Una solución de 1,33 g (6,81 mmol) de (6-metoxibenzotiazol-2-il)-hidrazina y 1,44 g (7,49 mmol) de benzoilacetato de etilo en 40 ml de EtOH se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 1,96 g (6,06 mmol, 89%) de 2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d6): δ 12,85 (s a, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,10 (s, 1H), 3,80 (s, 3H).

55 A una solución de 364 mg (1,13 mmol) de 2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-5-fenil-1,2-dihidropirazol-3-ona en 15 ml de THF

se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (164 µl, 1,24 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tras lo cual, los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 372 mg (0,983 mmol, 87%) de 2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 7,70-7,45 (m, 8H), 7,00 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Una suspensión de 240 mg (0,634 mmol) de 2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona en 10 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH se calentó a 100 °C en recipiente a presión durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 192 mg (0,548 mmol, 86%) de 4-[1-aminometiliden]-2-(6-metoxibenzotiazol-2-il)-5-fenil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,45 (s a, 2H), 8,00 (s a, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,05 (d, 1H), 3,80 (s, 3H).

#### Ejemplo 21: 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromotiofen-2-il)-2,4-dihidropirazol-3-ona.

A una suspensión de 628 mg de NaH (15,70 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en 25 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente carbonato de dietilo (1,90 ml, 15,70 mmol) y 1-(3-bromo-tiofen-2-il)-etanona (1,61 g, 7,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo seguido de algo de AcOH y se extrajo con 2x EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua 3x, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 25% en PE (40/60) para dar 1,54 g (5,84 mmol, 71%) de éster etílico del ácido 3-(3-bromotiofen-2-il)-3-oxo-propiónico.

Una solución de 918 mg (5,56 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,54 g (5,56 mmol) de éster etílico del ácido 3-(3-bromotiofen-2-il)-3-oxo-propiónico en 25 ml de EtOH/AcOH (1:1) se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió, los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 711 mg (1,88 mmol, 34%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromotiofen-2-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 13,00 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,20 (m, 1h), 6,30 (s, 1H).

A una solución de 700 mg (1,85 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromotiofen-2-il)-1,2-dihidropirazol-3-ona en 7 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (258 µl, 1,94 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tras lo cual los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 550 mg (1,26 mmol, 69%) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromotiofen-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. <sup>1</sup> H RMN (DMSO-d6): δ 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H).

Una suspensión de 210 mg (0,485 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromotiofen-2-il)-4-[1-dimetilaminometiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona en 5 ml de NH<sub>3</sub> 7N en MeOH se calentó a 60 °C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron, se lavaron con un poco de EtOH y se secaron para dar 198 mg (0,472 mmol, 97%) de 4-[1-aminometiliden]-2-benzotiazol-2-il-5-(3-bromotiofen-2-il)-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 9,25 (s a, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (m, 2H).

#### Ejemplo 22: 2-Benzotiazol-2-il-4-[1-metilaminometiliden]-5-tiofen-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona.

A una suspensión de 628 mg de NaH (15,70 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en 10 ml de THF en una atmósfera de nitrógeno se añadió lentamente carbonato de dietilo (1,90 ml, 15,70 mmol) y 2-acetil-tiofeno (1,00 g, 7,92 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente se vertió en agua enfriada con hielo. Se añadió AcOH y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, DCM) para dar 1,27 g (6,41 mmol, 80%) de éster etílico del ácido 3-oxo-3-tiofen-2-il-propiónico.

Una solución de 1,06 g (6,41 mmol) de benzotiazol-2-il-hidrazina y 1,27 g (6,41 mmol) de éster etílico del ácido 3-oxo-3-tiofen-2-il-propiónico en 15 ml de EtOH se calentó a reflujo durante la noche en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió, los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 1,30 g (4,34 mmol, 68%) de 2-benzotiazol-2-il-5-tiofen-2-il-1,2-dihidropirazol-3-ona. H RMN (DMSO-d6): δ 13,00 (s a, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,90 (d, H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (t, H), 7,40 (t, H), 7,20 (s, 1h), 6,00 (s, H).

A una solución de 137 mg (0,458 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-tiofen-2-il-1,2-dihidropirazol-3-ona en 6 ml de THF se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (64 µl, 0,480 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno tras lo cual los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con éter dietílico y se secaron para dar 162 mg (0,458 mmol, 100%) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-tiofen-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6): δ 8,00 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,45 (s, 3H).

Una suspensión de 162 mg (0,458 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-tiofen-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona en 5 ml de MeNH<sub>2</sub> al 33% en EtOH se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOH y se secaron para dar 47 mg (0,138 mmol, 30%) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-

metilaminometiliden]-5-tiofen-2-il-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,95 (s a, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,30 (s, 3H).

#### Ejemplo 23: 2-Benzotiazol-2-il-5-metil-4-[1-piperidin-1-ilmetiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona

5 Una solución de 2,00 g (12,10 mmol) de benzotiazol-2-ilhidrazina y 1,62 ml (12,71 mmol) de acetoacetato de etilo en 40 ml de ácido acético se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 50 ml de agua y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 2,68 g (11,59 mmol, 96%) de 2-benzotiazol-2-il-5-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,80 (s a, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,25 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

10 A una suspensión de 220 mg (0,951 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-metil-1,2-dihidropirazol-3-ona en 20 ml de tolueno se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetil (135 µl, 1,00 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, momento en el cual el disolvente se evaporó y los sólidos restantes se lavaron con éter dietílico se secaron para dar 180 mg (0,629 mmol, 66%) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-metil-2,4-dihidropirazol-3-ona. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

15 A una suspensión de 1,80 g (6,29 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-4-[1-dimetilaminometiliden]-5-metil-2,4-dihidropirazol-3-ona en una mezcla de 15 ml de tolueno y 10 ml de DMF se añadió 5 ml de una solución de NaOH 4N. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas, momento en el cual los sólidos se retiraron por filtración y se secaron al vacío para dar 2-benzotiazol-2-il-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carbaldehído (6,29 mmol; 100%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,30 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 2,20 (2, 3H).

20 Una mezcla de 160 mg (0,617 mmol) de 2-benzotiazol-2-il-5-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-carbaldehído, piperidina (720 µl, 7,35 mmol) y 2 gotas de HCl concentrado se calentó a reflujo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, metanol al 4% en diclorometano) para dar 100 mg (0,306 mmol, 50%) de 2-benzotiazol-2-il-5-metil-4-[1-piperidin-1-ilmetiliden]-2,4-dihidropirazol-3-ona. H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,95 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 4,50 (s a, 2H), 3,75 (s a, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,70 (s a, 4H), 1,65 (s a, 2H).

#### Ejemplo 24: Procedimientos biológicos

30 La línea de células PC-3 de cáncer de próstata (ATCC n.º CRL-1435) se mantuvo en medio RPMI-1640 (Invitrogen, 31870), suplementado con suero de feto de bovino al 10% (Sigma, F7524), L-Glutamina (Invitrogen 25030-024). Las células se dividieron una vez a la semana a una relación 1:10.

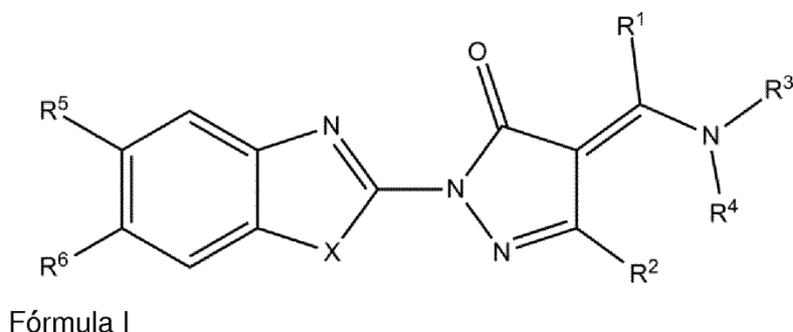
#### Ejemplo 25: Ensayo de invasión celular

35 Para los ensayos de invasión celular, se incubaron células PC3 en presencia de un compuesto como se describe en el presente documento (10 µM) durante 4 días, antes del ensayo de invasión. Se sembraron cuarenta mil células en cámaras de invasión Biocoat Matrigel de BD (8 micrómetros; BD 354480) en medio exento de suero. La cámara de invasión se colocó en un medio que contenía 24 pocillo con suero de feto de ternera al 10% como quimioatrayente. Como control, se sembró la misma cantidad de células en placas de cultivo de 24 pocillos. Después de 48 horas de incubación, las células en la cámara de invasión se retiraron mediante aspiración y limpiando el compartimento interno con un hisopo de algodón. A continuación se colocó la cámara de invasión en el reactivo de viabilidad celular CellTiter-GLO (CTG, Promega-G7571), se incubó durante 15 minutos, y a continuación se analizó en un luminómetro Víctor3.

40 Se calculó la invasión celular como la actividad de CTG en la parte inferior de la membrana dividida por la actividad de CTG de las células que crecen en una placa de 24 pocillo. Se estimó la inhibición de la invasión celular por un compuesto específico comparando la cantidad de invasión celular de las células tratadas con compuesto frente a las células tratadas con DMSO.

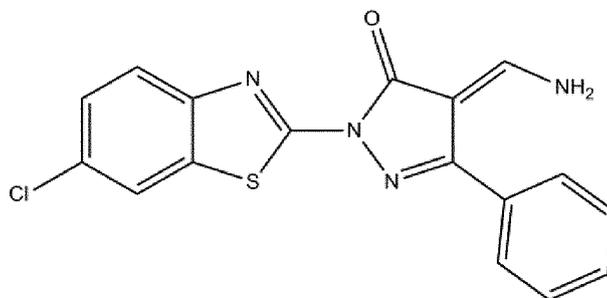
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I

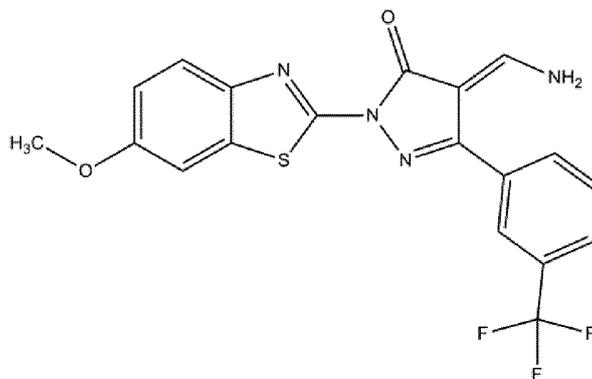


en la que:

- 5 X es S;  
 R<sup>1</sup> es H;  
 R<sup>2</sup> es Z y Z es fenilo, opcionalmente sustituido en la posición meta o para, o en ambas posiciones, con uno o dos sustituyentes seleccionados entre la lista que consiste en -NO<sub>2</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, alquilo(1C-4C) y metoxi;  
 o Z es tien-2-ilo, opcionalmente sustituido en la posición 3, 4 o 5 con halógeno;  
 10 o Z es N-metilpirol-3-ilo o benzo[b]tien-2-ilo o 2-naftalenilo;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son H, H o H, CH<sub>3</sub> o CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>5</sup> es H;  
 R<sup>6</sup> es halógeno o metoxi;  
 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R<sup>6</sup> es metoxi.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente estructura:



- 20 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por que** la composición comprende

uno o más compuestos adicionales con efectos terapéuticos en el tratamiento de un carcinoma.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4 o la composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6 para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad.

5 8. El compuesto para su uso, o la composición para su uso, de acuerdo con la reivindicación 7 en el que la enfermedad es un carcinoma.

9. El compuesto para su uso, o la composición para su uso, de acuerdo con la reivindicación 8 en el que carcinoma se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer gástrico, cáncer de vejiga, cáncer de esófago, cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

10 10. El compuesto para el uso, o la composición para su uso, de acuerdo con la reivindicación 9 en el que el carcinoma es cáncer de próstata.

11. El compuesto para su uso, o la composición para su uso, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 - 10 en el que el tratamiento se dirige al retraso, prevención, tratamiento o reversión de la metástasis.