(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 749 682**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/46	(2006.01)	***A61K 31/4152***	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)	***A61P 9/00***	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 491/044	(2006.01)		
C07D 491/048	(2006.01)		
C07D 491/052	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2015** **PCT/US2015/032496**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15183839**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2015** **E 15726852 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019** **EP 3148972**

(54) Título: **Derivados de pirazolona como donadores de nitroxilo**

(30) Prioridad:

27.05.2014 US 201462003428 P
07.04.2015 US 201562144312 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2020

(73) Titular/es:

CARDIOXYL PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)
1450 Raleigh Road, Exchange East, Suite 212
Chapel Hill, NC 27517, US y
THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (50.0%)

(72) Inventor/es:

KALISH, VINCENT JACOB;
BROOKFIELD, FREDERICK ARTHUR;
COURTNEY, STEPHEN MARTIN;
FROST, LISA MARIE;
TOSCANO, JOHN P.;
GUTHRIE, DARYL A. y
NORTH, CARL LESLIE

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 749 682 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pirazolona como donadores de nitroxilo

1. Antecedentes

Se ha demostrado que el nitroxilo (HNO) tiene efectos cardiovasculares positivos en modelos *in vitro* e *in vivo* de insuficiencia cardiaca. Sin embargo, a pH fisiológico, el nitroxilo dimeriza a ácido hiponitroso, que posteriormente se deshidrata a óxido nitroso. Debido a esta metaestabilidad, el nitroxilo para uso terapéutico se genera típicamente *in situ* de compuestos donadores. Se han descrito y propuesto una variedad de compuestos capaces de donar nitroxilo para su uso en el tratamiento de trastornos conocidos o que supuestamente son sensibles al nitroxilo. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N.º 6.936.639, 7.696.373, 8.030.356, 8.268.890, 8.227.639, y 8.318.705, Publicaciones preconcedidas de EE.UU. n.º 2009/0281067,2009/0298795, 2011/0136827, y 2011/0144067, publicación internacional PCT n.º WO 2013/059194, y Paolocci *et al.*, Pharmacol. Therapeutics 113:442-458 (2007). Aunque se describe que los compuestos en estas referencias son capaces de donar nitroxilo, difieren en varias propiedades fisicoquímicas y sigue existiendo la necesidad de identificar donantes de nitroxilo que tengan propiedades fisicoquímicas más adecuadas para tratar afecciones clínicas específicas a través de vías específicas de administración.

Además, aunque los donadores de nitroxilo para administración parenteral (por ejemplo, intravenosa) se están desarrollando actualmente para uso clínico, la estabilidad no ideal del estado sólido de los donantes de nitroxilo ha impedido el desarrollo de formas de dosificación oral.

Por tanto, existe la necesidad de proporcionar compuestos y composiciones donadoras de nitroxilo que sean útiles para el tratamiento de insuficiencia cardíaca y que tengan un perfil de seguridad adecuado. Además, existe la necesidad de proporcionar donantes de nitroxilo que hayan aumentado la estabilidad en estado sólido y, por tanto, son más susceptibles de administración oral.

La cita de cualquier referencia en la Sección 1 de esta solicitud no debe interpretarse como una admisión de que dicha referencia es técnica anterior a la presente solicitud.

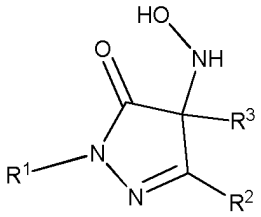
El documento WO2013/059194 y Guthrie *et al.*, Journal of the American Chemical Society, vol. 134, N.º 4, (2012), pág. 1962-1965 desvelan derivados *N*-hidroxilamino-sustituidos de ácido de Meldrum, pirazolona y ácido barbitúrico que son donadores de nitroxilo.

Guthrie *et al.*, The Journal of Organic Chemistry, vol. 80, n.º 3, (2015), pág. 1338-1348, desvelan derivados *N*-hidroxilamino-sustituidos de pirazolona como donadores de nitroxilo. Este documento fue publicado entre las fechas de prioridad primera y segunda de esta solicitud.

2. Sumario de la divulgación

La presente descripción se refiere a compuestos derivados de pirazolona como se define en la reivindicación 1, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y tales compuestos o composiciones farmacéuticas para uso en terapia.

En una realización particular, un compuesto derivado de pirazolona de la divulgación es un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

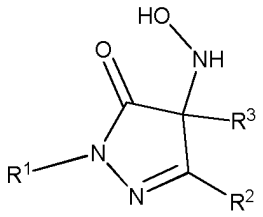
R^1 es alquilo C_1-C_6 o fenilo sin sustituir;
R^2 es fenilo en donde dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, haloalquilsulfanilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo

C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, cicloalquilsulfonilo C_3-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$, *N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6, y *N,N*-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6; y
R^3 es alquilo C_1-C_6 o $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6.

3. Descripción detallada

La invención incluye lo siguiente:

(1) Un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_6 o fenilo sin sustituir;

R^2 es fenilo en donde dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, haloalquilsulfanilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, cicloalquilsulfonilo C_3-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$, *N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6, y N,N-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6; y

R^3 es alquilo C_1-C_6 o $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6.

(2) El compuesto del (1) anterior, en donde R^1 es alquilo C_1-C_6.

(3) El compuesto del (1) anterior, en donde R^1 es fenilo sin sustituir.

(4) El compuesto de uno de los (1)-(3) anteriores, en donde R^2 es fenilo sin sustituir.

(5) El compuesto o de uno de los (1)-(3) anteriores, en donde R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$, y *N,N*-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6.

(6) El compuesto de uno de los (1)-(5) anteriores, en donde R^3 es alquilo C_1-C_6.

(7) El compuesto de uno de los (1)-(5) anteriores, en donde R^3 es $-C(=NOR^9)R^{10}$.

(8) El compuesto de uno de los (1)-(5) anteriores, en donde, R^3 es $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo.

(9) Un compuesto seleccionado entre:

5-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(3,5-dimetilfenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(3,5-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(2-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-4-metil-2,5-difenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-etil-5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metiltio)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(3-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)-fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

5-(3,5-difluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona,

4-(4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida,

4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(o-tolil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-3 -(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

4-(hidroxiamino)-3 -(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

3 -(3-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

4-(hidroxiamino)-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3 -(2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

3-(2,3-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

3 -(2,4-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3 -(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3 -(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

3-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3 -(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

3-(3,5-*bis*(trifluorometil)fenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona,

3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

4-(hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil] -4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

4-(hidroxiamino)-3 -(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

3-[4-(etanosulfonil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

3-(4-*terc*-butilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

4-(hidroxiamino)-3-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

3-(3,4-dimetanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

4-(hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

3-(4-bromofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

4-[4-(hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida,

4-(Hidroxiamino)-3 -(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-fenil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona,

(10) El compuesto del (9) anterior, que es 5-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

(11) El compuesto del (9) anterior, que es 4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

(12) El compuesto del (9) anterior, que es 5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

(13) El compuesto del (9) anterior, que es 4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

(14) El compuesto del (9) anterior, que es 4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)- 2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona.

(15) El compuesto del (9) anterior, que es 5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3 -ona.

(16) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de los (1)-(15) anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(17) La composición farmacéutica del (16) anterior, en donde la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

(18) La composición farmacéutica del (16) o (17) anterior, en donde la composición farmacéutica se formula para administración en forma sólida.

(19) La composición farmacéutica de uno cualquiera de los (16)-(18) anteriores, en donde el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, o cualquier mezcla de los mismos.

(20) Un compuesto de uno cualquiera de los (1)-(15) anteriores o la composición farmacéutica o de uno cualquiera de los (16)-(19) anteriores para uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz del compuesto o composición farmacéutica a un paciente con necesidad del mismo.

(21) El compuesto o la composición farmacéutica para uso en el método del (20) anterior, en donde la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardiaca.

(22) El compuesto o la composición farmacéutica para uso en el método del (20) anterior, en donde la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca aguda descompensada.

(23) El compuesto o la composición farmacéutica para uso en uno cualquiera de los (20)-(22) anteriores, en donde el compuesto o la composición farmacéutica se administra oralmente.

3.1 Definiciones

A menos que se indique claramente lo contrario, los siguientes términos como se usan en el presente documento tienen los significados indicados a continuación.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de cualquier agente terapéutico desvelado en el presente documento, cuya sal puede incluir cualquiera de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica y cuya sal es farmacéuticamente aceptable. Cuando el agente terapéutico contiene una funcionalidad ácida, diversas realizaciones ilustrativas de contraiones son sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares. Cuando el agente terapéutico contiene una funcionalidad básica, una sal farmacéuticamente aceptable puede incluir como contraión, a modo de ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, tal como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares. Las sales ilustrativas incluyen, pero sin limitación, sulfato, citrato, acetato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, besilato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, y sales de p-toluenosulfonato. Por tanto, una sal puede prepararse a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas desveladas en el presente documento que tienen un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos, tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco y aminas orgánicas, tales como mono, di- o trialquilaminas hidroxi-sustituídas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; *N*-metil-*N*-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-hidroxi-alquilo inferior aminas), tales como mono-, bis-, o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-*terc*-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, *N,N*-di-alquil inferior-*N*-(hidroxi-alquil inferior)-aminas, tales como *N,N*-dimetil-*N*-(2-hidroxietil)amina, o tri-(2-hidroxietil)amina; *N*-metil-D-glucamina; y aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Una sal también puede prepararse a partir de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas desveladas en el presente documento que tienen un grupo funcional básico, tal como un grupo funcional amino y una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Los ácidos adecuados incluyen sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido clorhídrico (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr), yoduro de hidrógeno (HI), ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sustancia, no un agente terapéutico en sí mismo, usado como transportador, diluyente, adyuvante, aglutinante y/o vehículo para el suministro de un agente terapéutico a un paciente, o añadido a una composición farmacéutica para mejorar sus propiedades de manipulación o almacenamiento o para permitir o facilitar la formación de un compuesto o composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria para su administración. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Gennaro, Ed., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) y Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (por ejemplo, 1ª, 2ª y 3ª Eds., 1986, 1994 y 2000, respectivamente). Como sabrán los expertos en la materia, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden proporcionar una variedad de funciones y pueden describirse como agentes humectantes, agentes de tamponamiento, agentes de suspensión, agentes lubricantes, emulsionantes, disgregantes, absorbentes,

conservantes, tensioactivos, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa, (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata, (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, acetato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, y croscarmelosa, tales como o croscarmelosa sódica, (4) tragacanto en polvo, (5) malta, (6) gelatina, (7) talco, (8) excipientes, tales como manteca de cacao y cera de supositorios, (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja, (10) glicoles, tales como propilenglicol, (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo, (13) agar, (14) agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio, (15) ácido algínico, (16) agua sin pirógenos, (17) solución salina isotónica, (18) solución de Ringer, (19) alcohol etílico, (20) soluciones tamponadas de pH, (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos, y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

"Forma de dosis unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificación unitaria para un ser humano o un animal. Cada forma de dosificación unitaria puede contener una cantidad predeterminada de un agente terapéutico calculado para producir un efecto deseado.

A menos que se indique claramente lo contrario, un "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, incluyendo pero sin limitación un ser humano. Por tanto, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse en terapia humana y aplicaciones veterinarias. En realizaciones particulares, el paciente es un mamífero. En ciertas realizaciones, el paciente es un ser humano.

"Cantidad eficaz" se refiere a una cantidad tal de un agente terapéutico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que en combinación con sus parámetros de eficacia y potencial toxicidad, así como basándose en el cocimiento del especialista practicante, debe ser eficaz en una forma terapéutica dada. Como se entiende en la técnica, una cantidad eficaz puede administrarse en una o más dosificaciones.

"Tratamiento", "tratar" y similar es un enfoque para obtener un resultado beneficioso o deseado, incluyendo resultados clínicos. Para los fines de la presente divulgación, los resultados beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, inhibir y/o suprimir la aparición y/o el desarrollo de una afección o reducir la gravedad de dicha afección, tal como reducir el número y/o la gravedad de los síntomas asociados con la afección, aumentar la calidad de vida de aquellos que padecen la afección, reducir la dosis de otras medicaciones necesarias para tratar la afección, potenciar el efecto de otra medicación que un paciente está tomando para la afección y/o prolongar la supervivencia de pacientes que tienen la afección.

"Prevención", "prevenir" y similares se refiere a reducir la probabilidad de desarrollar una afección en un paciente que no tiene, pero que se encuentra en riesgo de desarrollar una afección. Un paciente "que se encuentra en riesgo" puede o no puede tener una afección detectable y, puede o puede no mostrar una afección detectable antes de los métodos de tratamiento descritos en el presente documento. "En riesgo" indica que un paciente tiene uno o más de los denominados factores de riesgo, que son parámetros medibles que se correlacionan con el desarrollo de una afección y que se conocen en la técnica. Un paciente que tiene uno o más de estos factores de riesgo tiene una mayor probabilidad de desarrollar la afección que un paciente sin tal(es) factor(es) de riesgo.

"Inotropo positivo" se refiere a un agente que causa un aumento en la función contráctil de miocardio. Inotropos positivos ejemplares son un agonista de receptor beta-adrenérgico, un inhibidor de la actividad de la fosfodiesterasa y los sensibilizadores del calcio. Los agonistas de receptores beta-adrenérgicos incluyen, entre otros, dopamina, dobutamina, terbutalina e isoproterenol. También se incluyen análogos y derivados de tales compuestos en inotropos positivos. Por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 4.663.351 desvela un profármaco de dobutamina que puede administrarse oralmente.

Una afección que es "sensible a la terapia con nitroxilo" incluye cualquier afección en cuya administración de un compuesto que dona una cantidad eficaz de nitroxilo en condiciones fisiológicas trata y/o previene la afección, tal como se definen esos términos en el presente documento. Una afección cuyos síntomas se suprimen o disminuyen al administrar un donador de nitroxilo es una afección sensible a la terapia con nitroxilo.

"Hipertensión pulmonar" o "HP" se refiere a una afección en la que la presión arterial pulmonar está elevada. La definición hemodinámica actual de PH es una presión arterial pulmonar media ("MPAP") en resto mayor o igual a 25 mmHg. Badesch *et al.*, J. Amer. Coll. Cardiol. 54(Supl.):S55-S66 (2009).

"N/E" significa no evaluado.

"Alquilo C_1-C_6" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineal o ramificado saturado que tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número especificado de carbonos, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; por tanto, por ejemplo, "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo y "butilo" incluye *n*-butilo, sec-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo C_1-

C_6 incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo, y similares.

"Alquilo C_2-C_6" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineal y ramificado saturado que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número especificado de carbonos, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; por tanto, por ejemplo, "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo y "butilo" incluye *n*-butilo, sec-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo. Ejemplos de grupos alquilo C_2-C_6 incluyen etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *n*-hexilo, y similares.

"Alquilo C_1-C_4" se refiere a estructuras de hidrocarburo lineal y ramificado saturado que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número especificado de carbonos, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos; por tanto, por ejemplo, "propilo" incluye *n*-propilo e *iso*-propilo y "butilo" incluye *n*-butilo, sec-butilo, *iso*-butilo y *terc*-butilo. Los ejemplos de grupos alquilo C_1-C_4 incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo y similares.

"Alquenilo C_2-C_4" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificado insaturado que tiene 2, 3 o 4 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metiletenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, y similares.

"Cicloalquilo C_3-C_6" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo C_3-C_6 incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

"Perhaloalquilo C1-C_4" se refiere a un grupo alquilo C_1-C_4 en donde cada átomo de hidrógeno está reemplazado por halo, siendo cada halo independientemente seleccionado. Ejemplos de grupos perhaloalquilo C_1-C_4 incluyen $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2CF_3$, $-CCl_2CF_3$, $-CClFCClF_2$, $-CF(CF_3)_2$, $-CBr(CF_3)(CFCl_2)$, y similares.

"Haloalquilo C_1-C_4" se refiere a un grupo alquilo C_1-C_4 en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por halo pero en donde el haloalquilo C_1-C_4 contiene menos halos que un perhaloalquilo C_1-C_4 que tiene el mismo número de átomos de carbono que el haloalquilo C_1-C_4. Cada halo de un haloalquilo C_1-C_4 se selecciona independientemente. Ejemplos de grupos haloalquilo C_1-C_4 incluyen $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CHFCl$, $-CH_2CF_3$, $-CHClCHF_2$, $-CHFCHClF$, $-CH(CF_3)_2$, $-CH(CF_3)(CH_3)$, $-CBr(CHF_2)(CHCl_2)$, y similares.

"Alcoxi C_1-C_6" se refiere a -O-alquilo C_1-C_6. Los ejemplos de grupos alcoxi C_1-C_6 incluyen metoxi, etoxi, propoxi, n-propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi, hexiloxi y similares.

"Alcoxi C_1-C_4" se refiere a -O-alquilo C_1-C_4. Los ejemplos de grupos alcoxi C_1-C_4 incluyen metoxi, etoxi, propoxi, n-propoxi, *iso*-propoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, y similares.

"Haloalcoxi C_1-C_4" se refiere a -O-haloalquilo C_1-C_4. Ejemplos de grupos haloalcoxi C_1-C_4 incluyen $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCHFCl$, $-OCH_2CF_3$, $-OCHClCHF_2$, $-OCHFCHClF$, $-OCH(CF_3)_2$, $-OCH(CF_3)(CH_3)$, $-OCBr(CHF_2)(CHCl_2)$, y similares.

"Perhaloalcoxi C_1-C_4" se refiere a -O-perhaloalquilo C_1-C_4. Ejemplos de grupos perhaloalcoxi C_1-C_4 incluyen $-OCF_3$, $-OCCl_3$, $-OCF_2CF_3$, $-OCCl_2CF_3$, $-OCClFCClF_2$, $-OCF(CF_3)_2$, $-OCBr(CF_3)(CFCl_2)$, y similares.

"Alquilsulfanilo C_1-C_6" se refiere a -S-alquilo C_1-C_6. Ejemplos de grupos alquilsulfanilo C_1-C_6 incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, *n*-propilsulfanilo, *iso*-propilsulfanilo, butilsulfanilo, *n*-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, *terc*-butilsulfanilo, pentilsulfanilo, hexilsulfanilo, y similares.

"Haloalquilsulfanilo C_1-C_4" se refiere a -S-haloalquilo C_1-C_4. Ejemplos de grupos haloalquilsulfanilo C_1-C_4 incluyen $-SCHF_2$, $-SCH_2F$, $-SCHFCl$, $-SCH_2CF_3$, $-SCHClCHF_2$, $-SCHFCHClF$, $-SCH(CF_3)_2$, $-SCH(CF_3)(CH_3)$, $-SCBr(CHF_2)(CHCl_2)$, y similares.

"Perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4" se refiere a -S-perhaloalquilo C_1-C_4. Ejemplos de grupos perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4 incluyen $-SCF_3$, $-SCCl_3$, $-SCF_2CF_3$, $-SCCl_2CF_3$, $-SCClFCClF_2$, $-SCF(CF_3)_2$, $-SCBr(CF_3)(CFCl_2)$, y similares.

"Alquilsulfinilo C_1-C_6" se refiere a -S(O)-alquilo C_1-C_6. Ejemplos de grupos alquilsulfinilo C_1-C_6 incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, *iso*-propilsulfinilo, butilsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, sec-butilsulfinilo, *terc*-butilsulfinilo, pentilsulfinilo, hexilsulfinilo, y similares.

"Alquilsulfonilo C_1-C_6" se refiere a $-S(O)_2$-alquilo C_1-C_6. Ejemplos de grupos alquilsulfonilo C_1-C_6 incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, *iso*-propilsulfonilo, butilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo, y similares.

"Cicloalquilsulfonilo C_3-C_6" se refiere a $-S(O)_2$-cicloalquilo C_3-C_6. Ejemplos de grupos cicloalquilsulfonilo C_3-C_6 incluyen $-S(O)_2$-ciclopropilo, $-S(O)_2$-ciclobutilo, $-S(O)_2$-ciclopentilo, $-S(O)_2$-ciclohexilo, y similares.

"Perhaloalquilsulfinilo C1-C_4" se refiere a -S(O)-perhaloalquilo C_1-C_4. Ejemplos de grupos perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4 incluyen -S(O)-CF_3, -S(O)-CCl_3, -S(O)-CF_2CF_3, -S(O)-CCl_2CF_3, -S(O)-$CClFCClF_2$, -S(O)-$CClFCClF_2$, -S(O)-$CClFCClF_2$, -S(O)-$CF(CF_3)_2$, -S(O)-$CBr(CF_3)(CFCl_2)$, y similares.

"Perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4" se refiere a -$S(O)_2$-perhaloalquilo C_1-C_4. Ejemplos de grupos perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4 incluyen -$S(O)_2$-CF_3, -$S(O)_2$-CCl_3, -$S(O)_2$-CF_2CF_3, -$S(O)_2$-CCl_2CF_3, -$S(O)_2$-$CClFCClF_2$, -$S(O)_2$-$CClFCClF_2$, -$S(O)_2$-$CClFCClF_2$, -$S(O)_2$-$CF(CF_3)_2$, -$S(O)_2$-$CBr(CF_3)(CFCl_2)$, y similares.

"Haloalquilsulfinilo C_1-C_4" se refiere a -S(O)-haloalquilo C_1-C_4. Ejemplos de grupos haloalquilsulfinilo C_1-C_4 incluyen -S(O)-CHF_2, -S(O)-CH_2F, -S(O)-CHFCl, -S(O)-CH_2CF_3, -S(O)-$CHClCHF_2$, -S(O)-CHFCHClF, -S(O)-$CH(CF_3)_2$, -S(O)-$CH(CF_3)(CH_3)$, -S(O)-$CBr(CHF_2)(CHCl_2)$, y similares.

"Haloalquilsulfonilo C_1-C_4" se refiere a -$S(O)_2$-haloalquilo C_1-C_4. Ejemplos de grupos haloalquilsulfonilo C_1-C_4 incluyen -$S(O)_2$-CHF_2, -$S(O)_2$-CH_2F, -$S(O)_2$-CHFCl, -$S(O)_2$-CH_2CF_3, -$S(O)_2$-$CHClCHF_2$, -$S(O)_2$-CHFCHClF, -$S(O)_2$-$CH(CF_3)_2$, -$S(O)_2$-$CH(CF_3)(CH_3)$, -$S(O)_2$-$CBr(CHF_2)(CHCl_2)$, y similares.

"*N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6" se refiere a -$S(O)_2$-NH-alquilo C_1-C_6. Ejemplos de grupos *N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6 incluyen -$S(O)_2$-NH-metilo, -$S(O)_2$-NH-etilo, -$S(O)_2$-NH-*n*-propilo, -$S(O)_2$-NH-*iso*-propilo, -$S(O)_2$-NH-*n*-butilo, -$S(O)_2$-NH-sec-butilo, -$S(O)_2$-NH-*iso*-butilo, -$S(O)_2$-NH-*terc*-butilo, -$S(O)_2$-NH-n-hexilo, y similares.

"*N,N*-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6" se refiere a -$S(O)_2$-N-(alquil C_1-C_6)$_2$ en donde cada alquilo C_1-C_6 se selecciona independientemente. Ejemplos de grupos N,N-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6 incluyen -$S(O)_2$-N(metilo)$_2$, -$S(O)_2$-N(metilo)(etilo), -$S(O)_2$-N(etilo)$_2$, -$S(O)_2$-N(metilo)(*n*-propilo), -$S(O)_2$-N(etilo)(*iso*-propilo), -$S(O)_2$-N(metilo)(*n*-butilo), -$S(O)_2$-N(etilo)(sec-butilo), -$S(O)_2$-N(*iso*-propilo)(*iso*-butilo), -$S(O)_2$-N(*terc*-butilo)$_2$, -$S(O)_2$-N(metilo)(*n*-hexilo), y similares.

"Heterocicloalquilo C_5-C_7" se refiere a un heterociclo monocíclico de 5, 6 o 7 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares seleccionado cada uno independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde dichos heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado. Un grupo heterocicloalquilo puede unirse a estructura precursora mediante un carbono o un heteroátomo. Ejemplos de heterocicloalquilo grupos C_5-C_7 incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidro-oxazinilo, tetrahidrofuranilo, tiolanilo, ditiolanilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, tetrahidrofuranona, γ-butirolactona, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxolanilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, dihidrotiofenilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxazinilo, tetrahidro-oxazinilo, 1,2,3-triazinanilo, y similares.

"Heteroarilo de 5 o 6 miembros" se refiere a un anillo de heterociclo aromático monocíclico 5 o 6 miembros, es decir, un anillo aromático monocíclico que comprende al menos un heteroátomo del anillo, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos anulares, cada uno seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando el heteroarilo de 5 o 6 miembros comprende un átomo o átomos de nitrógeno azufre, el átomo de nitrógeno o el átomo o átomos de azufre pueden estar opcionalmente oxidados para formar el N-óxido o S-óxido. Un grupo heteroarilo (5 o 6 miembros) puede unirse a la estructura principal a través de un carbono o heteroátomo. Ejemplos de heteroarilos de 5 o 6 miembros incluyen piridilo, pirrolilo, pirazolilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, tiofenilo, y similares.

"Arilo C_6-C_{10}" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente que puede ser monocíclico, bicíclico o tricíclico, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene 3, 4, 5, 6 o 7 miembros del anillo. Ejemplos de grupos arilo C_6-C_{10} incluyen sin limitación fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y tetralinilo. En algunas realizaciones, el arilo es fenilo.

A menos que se indique claramente lo contrario, cada sustituyente de un "fenilo sustituido", "fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente", "fenilo monosustituido", "fenilo disustituido", "fenilo trisustituido", y similar se selecciona independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, C(=O)OH, C(=O)Oalquilo C_1-C_6, C(=O)NR^4R^5, C(=O)-heterocicloalquilo C_5-C_7, heterocicloalquilo C_5-C_7, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, -$S(O)_2$-NH_2, $S(O)_2$-NR^6R^7, $S(O)_2$-fenilo, $S(O)_2$-heterocicloalquilo C_5-C_7, S(=O)(=NR^8)alquilo C_1-C_6, NR^4R^5, *N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6, y *N,N*-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6, en donde dicho heterocicloalquilo C_5-C_7 está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo o alquilo C_1-C_6.

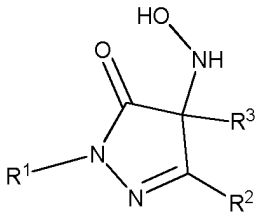
"Halo" o "halógeno" se refiere a fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

Un compuesto de la divulgación puede contener uno, dos o más centros asimétricos y así pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La divulgación abarca compuestos con todas las posibles formas, así como sus formas racémicas y resueltas o cualquier mezcla de las mismas, a menos que se

indique otra cosa específicamente. Cuando un compuesto de la divulgación contiene un doble enlace olefínico, un doble enlace C=N o cualquier otro centro de asimetría geométrica, pretende incluir todos los "isómeros geométricos", por ejemplo, isómeros geométricos Z y E, a menos que se indique otra cosa específicamente. Todos los "tautómeros", por ejemplo, amina-imina, enamina-enimina, enamina-imina, urea-isourea, cetonaenol, amida-ácido imídico, lactama-lactima, están destinados a ser abarcados por la divulgación también, a menos que se indique lo contrario.

3.2 Compuestos de la divulgación

Un aspecto de la divulgación proporciona un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^9 y R^{10} se definen como en la reivindicación 1.

En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir, metilo, etilo, *iso*-propilo, o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir, metilo, etilo, o *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir, metilo, etilo, o *terc*-butilo. En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir, metilo o etilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir, metilo, *iso*-propilo, o *terc*-butilo. En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir, metilo o *iso*-propilo. En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir, metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 fenilo sin sustituir, etilo, *iso*-propilo, o *terc-butilo.* En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir, etilo o *iso*-propilo. En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir, etilo o *terc*-butilo. En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir o metilo. En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir o etilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir, *iso*-propilo, o *terc*-butilo. En una realización, R^1 es fenilo sin sustituir o *iso*-propilo. En una realización, R^1 es sin sustituir, fenilo sin sustituir o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir.

En otra realización, R^1 es metilo, etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es metilo, etilo, o *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es metilo, etilo, o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es metilo o etilo. En otra realización, R^1 es metilo, *iso*-propilo, o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es metilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es metilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es etilo, *iso*-propilo, o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es etilo o *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es etilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es metilo. En otra realización, R^1 es etilo. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo o *terc*-butilo. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es *terc*-butilo.

En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es halo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es cloro. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es flúor. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es alquilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es haloalquilo C_1-C_4. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perhaloalquilo C_1-C_4. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perfluorometilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es alcoxi C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es metoxi. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perhaloalcoxi C_1-C_4. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perfluoroalcoxi C_1-C_4.

En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es alquilsulfanilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es metilsulfanilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados

independientemente, al menos uno de los cuales es trifluorometilsulfanilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es alquilsulfinilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es metilsulfinilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es alquilsulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es metilsulfonilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es cicloalquilsulfonilo C_3-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es ciclopropilsulfonilo.

En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es haloalquilsulfinilo C_1-C_4. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es haloalquilsulfonilo C_1-C_4. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perhalometilsulfinilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perfluorometilsulfinilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perhalometilsulfonilo. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es perfluorometilsulfonilo.

En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es $-S(O)_2-NH_2$.

En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es N,N-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente, al menos uno de los cuales es *N,N*-dimetilaminosulfonilo.

En otra realización, R^2 es fenilo en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$, *N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6, y N,N-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$ y N,N-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, metilo, butilo, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, fenilsulfonilo, metoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfanilo, y *N,N*-dimetilaminosulfonilo. En otra realización, R^2 es fenilo en donde el fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 2-flúor, 3-flúor, 4-flúor, 5-flúor, 2-bromo, 3-bromo, 4-bromo, 5-bromo, 2-trifluorometilo, 3-trifluorometilo, 4-trifluorometilo, 2-metilo, 3- metilo, 4-metilo, 5-metilo, 2-butilo, 3-butilo, 4-butilo, 5-butilo, 4-metilsulfanilo, 2-metilsulfinilo, 4-metilsulfinilo, 3- metilsulfonilo, 4-metilsulfonilo, 4-etilsulfonilo, 4-propilsulfonilo, 2-metoxi, 4-metoxi, 2-trifluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-isopropilsulfonilo, 4-trifluorometilsulfanilo, 4-trifluorometilsulfinilo, 4-trifluorometilsulfonilo, y 4- *N,N*-dimetilaminosulfonilo.

En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido sustituido con halo, alquilo C_1-C_6, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$, *N*-alquilaminosulfonilo C1-C_6, o *N,N*-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido sustituido con halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$, o *N,N*-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido sustituido con cloro, flúor, bromo, metilo, butilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, trifluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, o *N,N*-dimetilaminosulfonilo. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido sustituido con 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 2-flúor, 3-flúor, 4-flúor, 5-flúor, 4-bromo, 2-metilo, 3-metilo, 4-metilo, 5-metilo, 4-butilo, 4-t-butilo, 2-trifluorometilo, 3-trifluorometilo, 4-trifluorometilo, 5-trifluorometilo, 2-metoxi, 3-metoxi, 4-metoxi, 2-trifluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 4-metilsulfanilo, 2-metilsulfinilo, 4-metilsulfinilo, 3-metilsulfonilo, 4-metilsulfonilo, 4-etilsulfonilo, 4-propilsulfonilo, 4-isopropilsulfonilo, 4-trifluorometilsulfanilo, 4-trifluorometilsulfinilo, 4-trifluorometilsulfonilo, o 4-*N,N*-dimetilaminosulfonilo.

En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre halo, alquilo C_1-C_6, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$, *N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6, y *N,N*-dialquilaminosulfonilo C1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre halo, alquilo C_1-C_6, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, y alquilsulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre cloro, flúor, metilo, trifluorometilo, metoxi, metilsulfinilo y metilsulfonilo. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 3-flúor, 4-flúor, 5-flúor, 3- metilo, 5-metilo, 3-trifluorometilo, 5-trifluorometilo, 2-metoxi, 3-metoxi, 4-metoxi, 4-metilsulfinilo, 3-metilsulfonilo, y 3-dimetilamino.

En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre halo, alquilo C_1-C_6, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, $-S(O)_2-NH_2$, *N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6, y N,N-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre halo, alquilo C_1-C_6, y alquilsulfonilo C_1-C_6. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, seleccionándose independientemente cada sustituyente entre flúor, metilo y metilsulfonilo.

En otra realización, R^2 se selecciona entre fenilo sin sustituir, 4-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 4-butilfenilo, 4-*t*-butilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-ciclopropilsulfonilfenilo, 3,5-difluoro-4-metilsulfonilfenilo, 2-etoxi-4-fluorofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3-metilsulfonilfenilo, 4-metilsulfanilfenilo, 4-trifluorometilsulfanilfenilo, 2-metilsulfinilfenilo, 4-metilsulfinilfenilo, 3-fluoro-4-metilsulfinilfenilo, 3-metil-4-metilsulfinilfenilo, 4-metilsulfonilfenilo, 4-etilsulfonilfenilo, 4-isopropilsulfonilfenilo, 3-metoxi-4-metilsulfonilfenilo, 3-trifluorometil-4-metilsulfonilfenilo, 3-fluoro-4-metilsulfonilfenilo, 3-cloro-4-metilsulfonilfenilo, 3-metil-4- metilsulfonilfenilo, 3,4-dimetilsulfonilfenilo, 3,5-dimetil-4-metilsulfonilfenilo, 3-(dimetilamino)-4-metilsulfonilfenilo, 4-trifluorometilsulfinilfenilo, 4-trifluorometilsulfonilfenilo, y 4-N,N-dimetilaminosulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^2 es 4-clorofenilo. En otra realización, R^2 es 2-clorofenilo. En otra realización, R^2 es 3-clorofenilo. En otra realización, R^2 es 2,3-diclorofenilo. En otra realización, R^2 es 2,4-diclorofenilo. En otra realización, R^2 es 3,5-diclorofenilo. En otra realización, R^2 es 2-fluorofenilo. En otra realización, R^2 es 4-fluorofenilo. En otra realización, R^2 es 4- bromofenilo. En otra realización, R^2 es 2-cloro-4-fluorofenilo. En otra realización, R^2 es 2-metilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-butilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-*t*-butilfenilo. En otra realización, R^2 es 3,5-dimetilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-metoxifenilo. En otra realización, R^2 es 2-metoxifenilo. En otra realización, R^2 es 2-trifluorometoxifenilo. En otra realización, R^2 es 4-trifluorometoxifenilo. En otra realización, R^2 es 4-ciclopropilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-fenilsulfonilo. En otra realización, R^2 es 3,5-difluoro-4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 3,5-difluoro-4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 2-etoxi-4-fluorofenilo. En otra realización, R^2 es 3-fluoro-4-metoxifenilo. En otra realización, R^2 es 2-trifluorometilfenilo. En otra realización, R^2 es 3-trifluorometilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-trifluorometilfenilo. En otra realización, R^2 es 3,5-bis(trifluorometil)fenilo. En otra realización, R^2 es 3-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-metilsulfanilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-trifluorometilsulfanilfenilo. En otra realización, R^2 es 2-metilsulfinilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-metilsulfinilfenilo. En otra realización, R^2 es 3-fluoro-4-metilsulfinilfenilo. En otra realización, R^2 es 3- metil-4-metilsulfinilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 4- etilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-isopropilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 3-metoxi-4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 3-trifluorometil-4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 3-fluoro-4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 3-cloro-4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 3-metil-4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 3,5-dimetil-4-metilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-trifluorometilsulfinilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-trifluorometilsulfonilfenilo. En otra realización, R^2 es 4-N,N-dimetilaminosulfonilfenilo.

En otra realización, R^3 es alquilo C_1-C_6. En otra realización, R^3 es $-C(=NOR^9)R^{10}$. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde al menos uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^3 es metilo, etilo o $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R^3 es metilo. En otra realización, R^3 es etilo. En otra realización, R^3 es $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde al menos uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^3 es $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^3 es $-C(=NOR^9)R^{10}$ en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo.

En otra realización, R^1 es metilo y R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^1 es etilo y R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^1 es *terc*-butilo y R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^2 es fenilo sin sustituir. En otra realización, R^1 es metilo y R^2 es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es etilo y R^2 es fenilo

monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^2 es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es *terc*-butilo y R^2 es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^2 es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es metilo y R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es etilo y R^2 es fenilo disustituido, *por ejemplo,* seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es *terc*-butilo y R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es metilo y R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es etilo y R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es *terc*-butilo y R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia). En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia).

En otra realización, R^1 es metilo y R^3 es metilo. En otra realización, R^1 es metilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^1 es etilo y R^3 es metilo. En otra realización, R^1 es etilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^3 es metilo. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^3 es etilo. En otra realización, R^1 es metilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es etilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^3 es metilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^3 es etilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^1 es metilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10}. En otra realización, R^1 es metilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde al menos uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^1 es metilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^1 es metilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R^1 es etilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10}. En otra realización, R^1 es etilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde al menos uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^1 es etilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^1 es etilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10}. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde al menos uno de R^9 y R^{10}es metilo. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^1 es *iso*-propilo y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^3 es - C(=NOR^9)R^{10}. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde al menos uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^3 es - C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^1 es fenilo sin sustituir y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo.

En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10}. En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde al menos uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10}es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo sin sustituir y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo.

En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido, *por ejemplo,* seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido, *por ejemplo,* seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10}. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido, *por ejemplo,* seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde al menos uno de R^9 y R^{10}es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido, *por ejemplo,* seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en

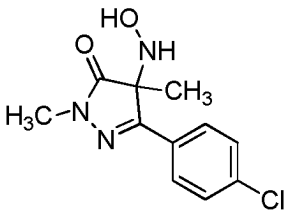
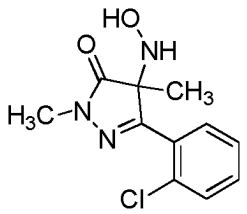
conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo monosustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 monosustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo.

En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10}. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde al menos uno de R^9 y R^{10}es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10}es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo disustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 disustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo.

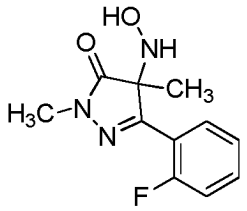
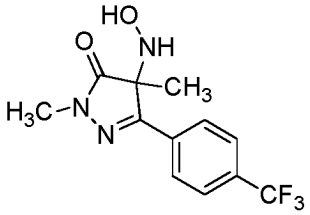
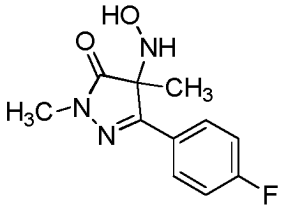
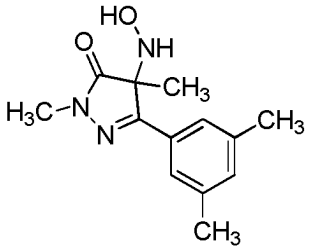
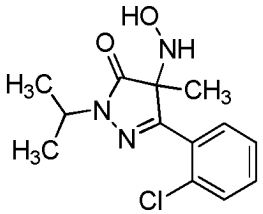
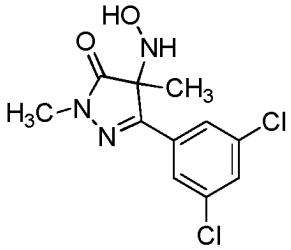
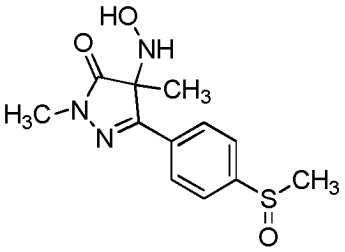
En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es etilo. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es *iso*-propilo. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es *terc*-butilo. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10}. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde al menos uno de R^9 y R^{10}es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, *por ejemplo,* seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10}es metilo. En otra realización, R^2 es fenilo trisustituido, por ejemplo, seleccionado entre los grupos fenilo R^2 trisustituidos desvelados anteriormente en conexión con los compuestos de fórmula (Ia), y R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde uno de R^9 y R^{10} es metilo y el otro es etilo.

La Tabla 1 proporciona compuestos representativos de la divulgación.

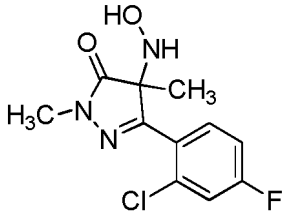
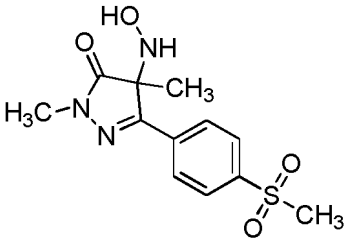
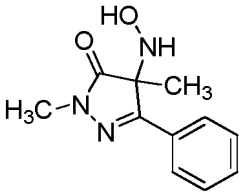
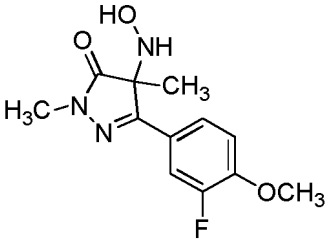
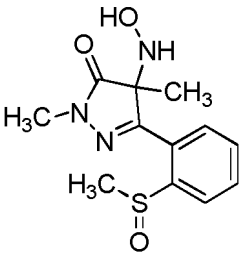
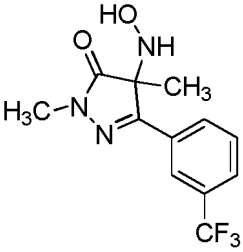
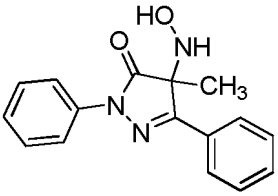
Tabla 1: Compuestos derivados de pirazolona de la divulgación

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
1		5-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
2		5 -(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)- 2,4-dimetil-2,4- dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

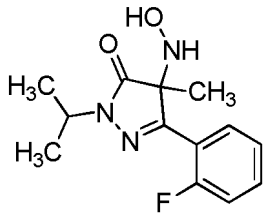
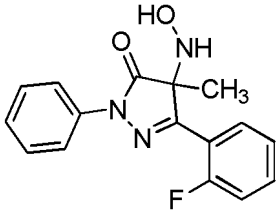
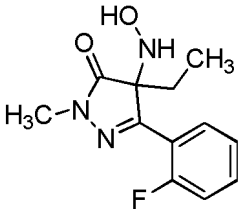
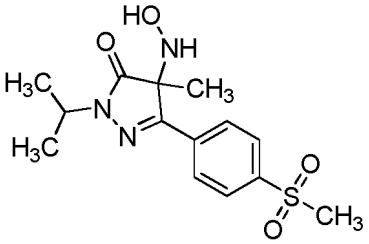
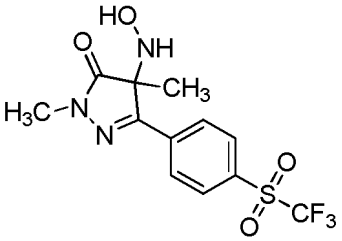
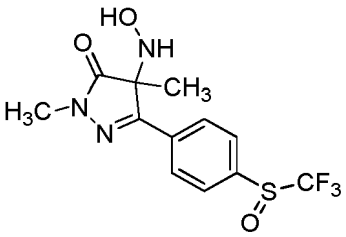
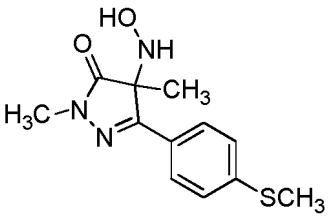
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
3		5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
4		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
5		5-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
7		5-(3,5-dimetilfenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
8		5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
9		5-(3,5-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
11		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

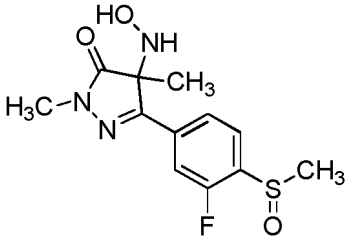
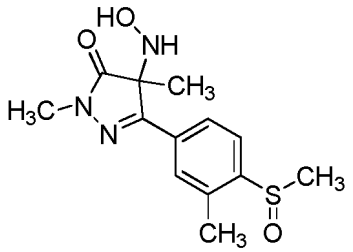
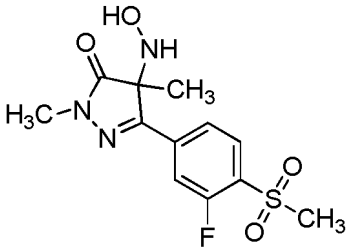
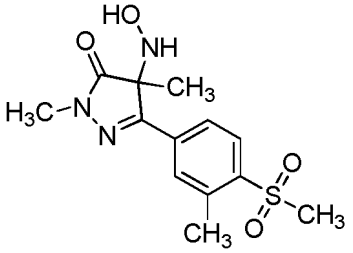
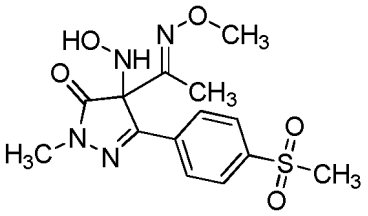
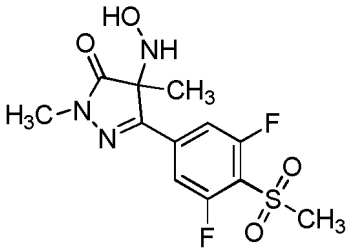
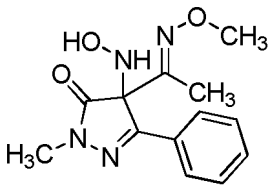
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
12		5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
14		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
15		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
19		5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
21		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(2-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
22		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
25		4-(hidroxiamino)-4-metil-2,5-difenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

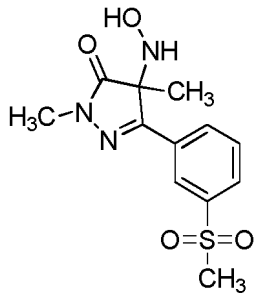
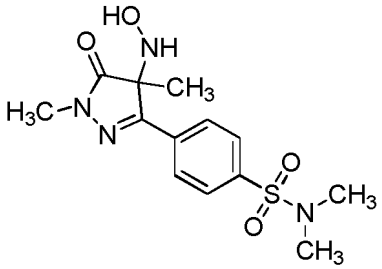
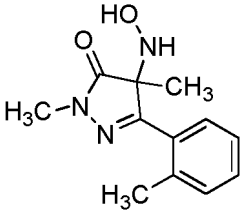
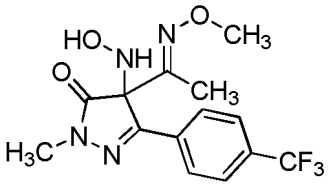
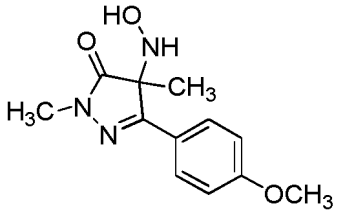
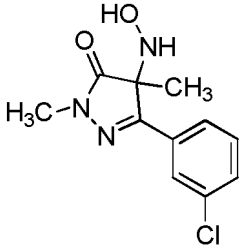
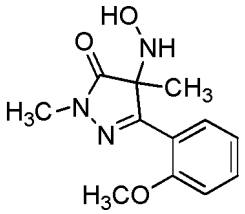
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
26		5 -(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
29		5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
31		4-etil-5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
32		4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
34		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
35		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
36		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metiltio)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

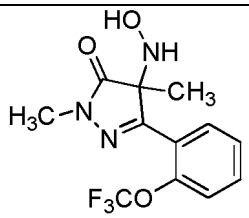
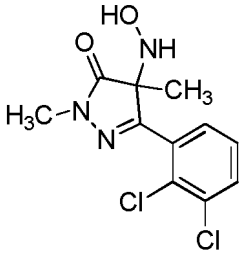
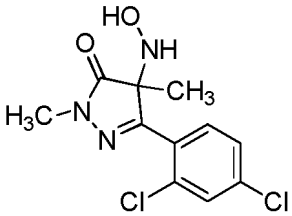
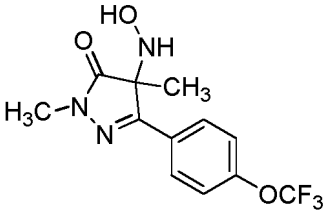
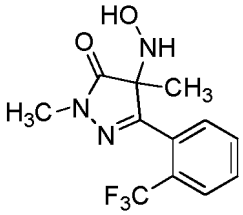
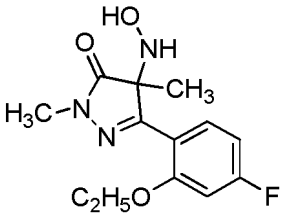
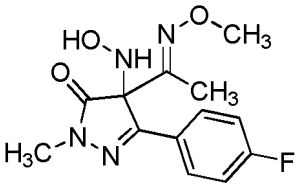
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
38		5-(3-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
39		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3- metil-4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
40		5-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
41		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
42		4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
45		5-(3,5-difluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
46		4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona46

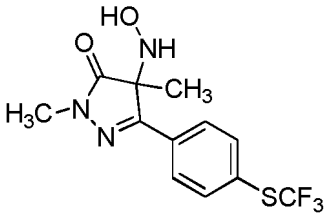
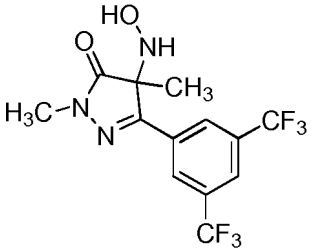
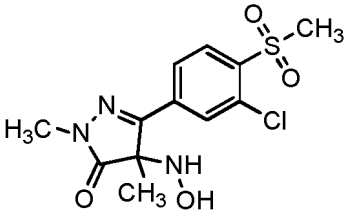
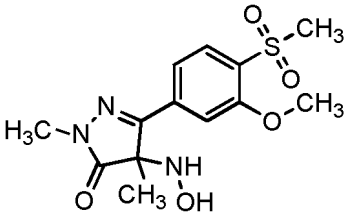
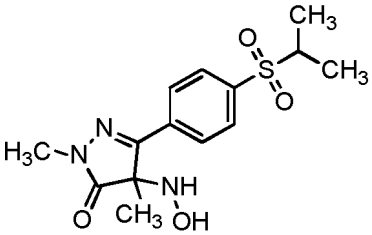
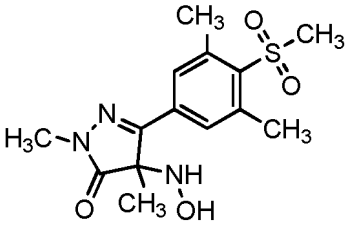
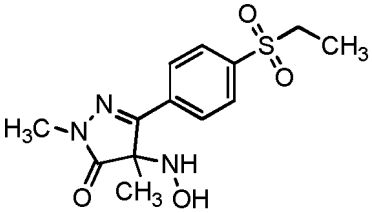
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
48		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
49		4-(4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida
51		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(o-tolil)-1*H*-pirazol-5 (4H)-ona
52		4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
53		4-(hidroxiamino)-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
54		3-(3-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
55		4-(hidroxiamino)-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
56		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometoxi) fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
57		3-(2,3-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
58		3-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
59		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-(trifluorometoxi) fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
60		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometil) fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
62		3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona
64		3-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino) etil)-1-metil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona

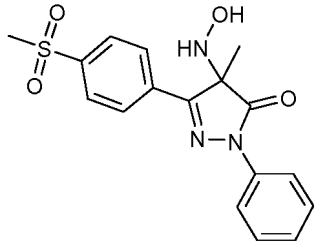
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
67		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-((trifluorometil)tio) fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
69		3-(3,5 -*bis*(trifluorometil)fenil)-4-(hidroxiamino)-1,4- dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
70		3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
77		4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
78		4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
79		4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
86		3-[4-(Etanosulfonil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
91		3-(4-*terc*-Butilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
97		4-(Hidroxiamino)-3-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
104		3-(3,4-Dimetanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
107		4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
108		3-(4-Bromofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
121		4-[4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
136		4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

En realizaciones particulares, un compuesto de la Tabla 1 se utiliza en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Inesperadamente, se ha descubierto que los compuestos que caen dentro del alcance de las fórmulas (Ia) son suficientemente estables en condiciones de estado sólido y, por tanto, son susceptibles de administración oral (véase, por ejemplo, el Ejemplo 148). Además, los compuestos particulares que caen dentro del alcance de las fórmulas (Ia) tienen una semivida plasmática de más de aproximadamente 10 minutos, por ejemplo, cuando medido en plasma de perro, rata y/o humano en presencia de anticoagulante (por ejemplo, heparina o citrato sódico) a pH 7,4, según el procedimiento descrito en el Ejemplo 149. Se ha descubierto que tales compuestos tienen un perfil toxicológico favorable.

3.3 Medición de capacidad donadora de nitroxilo

La donación de nitroxilo de los compuestos se ensaya fácilmente con experimentos de rutina. Aunque típicamente es poco práctico medir directamente si el nitroxilo se dona, se aceptan varios enfoques analíticos como adecuados para determinar si un compuesto dona hidroxilo. Por ejemplo, el compuesto de interés puede ponerse en solución, por ejemplo en solución salina tamponada con fosfato ("PBS") o en solución salina tamponada con a pH de aproximadamente 7,4, En un recipiente cerrado herméticamente. Después de que haya pasado un tiempo suficiente para la disociación, tal como de varios minutos a varias horas, se retira el gas de la cámara de aire y se analiza para determinar su composición, tal como por cromatografía de gases y/o espectrometría de masas. Si se forma gas N_2O (lo que sucede por dimerización de HNO), el ensayo es positivo para donación de nitroxilo y el compuesto está concebido para ser un donador de nitroxilo.

Alternativamente, el compuesto interés se sitúa en una solución de sal trisódica de tris(4,6-dimetil-3-sulfanatofenil)fosfina (TXPTS) en por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato a pH de aproximadamente 7,4. La cantidad de nitroxilo liberada del compuesto de interés puede detectarse monitorizando la formación de aza-iluro TXPTS por RMN ^{1}H. Véase Reisz *et al.*, Org. Lett. 11:2719-2721 (2009), Reisz *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 133:11675-11685 (2011) y Guthrie *et al.*, J. Org. Chem. 80:1338-1348 (2015). Por tanto, si se forma aza-iluro TXPTS, el ensayo es positivo para donación de nitroxilo.

Si se desea, la donación de nitroxilo también puede detectarse exponiendo el compuesto de ensayo a metmioglobina ("Mb^{3+}"). Véase Bazylinski *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. 107(26):7982-7986 (1985). El nitroxilo reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo Mb^{2+}-NO, que puede detectarse por cambios en el espectro ultravioleta/visible o por resonancia paramagnética electrónica ("EPR"). El complejo Mb^{2+}-NO tiene una señal EPR centrada alrededor de un valor g de aproximadamente 2. El óxido nítrico, por otro lado, reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo Mb^{3+}-NO que tiene una señal EPR despreciable, si la hubiera. Por tanto, si un compuesto reacciona con Mb^{3+} para formar un complejo detectable por métodos comunes, tales como ultravioleta/visible o RPE, entonces el ensayo es positivo para donación de nitroxilo.

El nivel de capacidad de donación de nitroxilo puede expresarse como un porcentaje del máximo estequiométrico teórico de un compuesto. Un compuesto que dona un "nivel significante de nitroxilo" significa, en diversas realizaciones, un compuesto que dona aproximadamente 40 % o más, aproximadamente 50 % o más, aproximadamente 60 % o más, aproximadamente 70 % o más, aproximadamente 80 % o más, aproximadamente *90* % o más, o aproximadamente 95 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto dona de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto dona de aproximadamente 85 % a aproximadamente 95 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. En realizaciones particulares, un compuesto dona de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 % de su cantidad máxima teórica de nitroxilo. Compuestos que donan menos de aproximadamente 40 %, o menos de aproximadamente 50 %, de su cantidad máxima teórica de nitroxilo aún son donadores y pueden usarse en los métodos descritos. Un compuesto que dona menos de aproximadamente 50 % de su cantidad teórica de nitroxilo puede usarse en métodos desvelados, pero puede requerir niveles de dosificación más altos en comparación con un compuesto que dona un mayor nivel de nitroxilo.

El ensayo para donación de nitroxilo puede realizarse a un pH fisiológicamente relevante. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar nitroxilo a pH fisiológico (es decir, a pH de aproximadamente 7,4) y temperatura fisiológica (es decir, una temperatura de aproximadamente 37 °C) (juntas, "condiciones fisiológicas"). En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 40 % o más de su cantidad máxima teórica (es decir, 100 %) de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 50 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 60 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 70 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 80 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 90 % o más de su cantidad máxima teórica de nitroxilo en condiciones fisiológicas.

Se entenderá que un compuesto de la divulgación también donaría una cantidad limitada de óxido nítrico, siempre y cuando la cantidad de donación de nitroxilo exceda la cantidad de donación de óxido nítrico. En ciertas realizaciones, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 25 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 20 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 15 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 10 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 5 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar aproximadamente 2 % en moles o menos de óxido nítrico en condiciones fisiológicas. En realizaciones particulares, un compuesto de la divulgación puede donar una cantidad insignificante (por ejemplo, aproximadamente 1 % en moles o menos) de óxido nítrico en condiciones fisiológicas.

3.4 Composiciones farmacéuticas

La divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (Ia) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen los descritos anteriormente, tales como transportadores, agentes tensioactivos, agentes espesantes o emulsionantes, aglutinantes sólidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, solubilizantes, colorantes, agentes aromatizantes, recubrimientos, agentes disgregantes, lubricantes, edulcorantes, conservantes, agentes isotónicos y cualquier combinación de los mismos. La selección y uso de excipientes farmacéuticamente aceptable se enseña en, *por ejemplo,* en Troy, Ed., Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005).

En una realización, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, o cualquier mezcla de los mismos. En otra realización, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona entre lactosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica y cualquiera de sus mezclas. Lactosa, el disacárido de origen natural de galactosa y glucosa, que está disponible en una diversidad de variedades, por ejemplo, granulada, tamizada, molida, secada por pulverización, y anhidra, es un excipiente bien aceptado para usos médicos y farmacéuticos. Reilly, "Pharmaceutical Necessities", pág. 1015 -1050 en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, ed., 20ª ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). La celulosa microcristalina se desvela que es un excipiente más ingenioso debido a la profusión de calidades disponibles para diferentes necesidades y sus propiedades físicas que respaldan una variedad de requisitos funcionales, por ejemplo, como agente de volumen, disgregante, aglutinante, lubricante, deslizante, y/o mejorador de la estabilidad. Baboota *et al*., "Microcrystalline celulosa as a versatile excipient in drug research", J. Young Pharmacists 1:6-12 (2009). Croscarmelosa es carboximetilcelulosa reticulada internamente; croscarmelosa sódica es la sal sódica de celulosa reticulada internamente al menos parcialmente O-(carboximetilada). Cualquier forma de este excipiente tiene solubilidad en agua reducida, atribuida a la reticulación, proporcionando así, entre otras, características de disolución mejoradas. Boylan *et al*., pág. 2623-2624 en Encyclopedia of Pharmaceut. Technol. (1ª ed., Marcel Dekker, Nueva York, 1988).

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para su administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para las siguientes: (1) administración oral, por ejemplo, como pociones (por ejemplo, soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos (por ejemplo, aquellos dirigidos a absorción bucal, sublingual y sistémica), pastillas, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda, pulverizadores bucales, trociscos, pastillas para chupar, microgránulos, jarabes, suspensiones, elixires, líquidos, emulsiones y microemulsiones; o (2) administración parenteral, por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural en forma de, por ejemplo, una solución o suspensión estéril. Las composiciones farmacéuticas pueden ser de liberación inmediata, sostenida o controlada.

En una realización particular, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa. En otra realización, la composición farmacéutica se formula para administración intravenosa mediante infusión continua.

En otra realización, la composición farmacéutica se formula para su administración oral. En otra realización, la composición farmacéutica se formula para administración oral como forma de dosificación líquida. En otra realización, la composición farmacéutica se formula para administración oral en forma de dosificación sólida. En realizaciones particulares donde la composición farmacéutica se formula como forma de dosificación líquida o sólida, polietilenglicol, tal como polietilenglicol 300 ("PEG300"), polietilenglicol 400 ("PEG400"), y sus mezclas, pueden servir como excipiente.

La composición farmacéutica puede prepararse como cualquier forma de dosificación unitaria apropiada, tal como cápsula, sobrecito, comprimido, polvo, gránulo, solución, suspensión en un líquido acuoso, suspensión en un líquido no acuoso, emulsión líquida de aceite en agua, emulsión líquida de agua en aceite, liposomas o bolos. En una realización, la composición farmacéutica se formula como comprimido. En otra realización, la composición farmacéutica se formula como cápsula.

Los comprimidos pueden crearse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el agente o agentes terapéuticos en una forma fluida tal como polvos o gránulos, mezclado de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos creados por moldeo pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente y pueden formularse de forma que se proporcione una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Los métodos de formulación de tales composiciones de liberación lenta o controlada de principios farmacéuticamente activos, tales como los agentes terapéuticos en el presente documentos y otros compuestos conocidos en la técnica, se conocen en la técnica y se desvelan en las patentes de los Estados Unidos emitidas, algunas de las cuales incluyen, pero sin limitación, las Patentes de EE.UU. N.º 4.369.174, 4.842.866, y las referencias citadas en ese documento. Pueden usarse revestimientos para suministro de compuestos al intestino (véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. n.º 6.638.534, 5.217.720, 6.569.457, y las referencias citadas en ese documento). Un artesano reconocerá que, además de comprimidos, pueden formularse otras formas de dosificación para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo. Dichas formas de dosificación incluyen, pero sin limitación, cápsulas, granulaciones y cápsulas de gel.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen, sin limitación, pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, tales como sacarosa, goma arábiga y tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base aromatizada o en una base inerte, tal como gelatina y glicerina.

Diversas realizaciones de composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen, sin limitación, o soluciones de inyección estéril acuosas o soluciones de inyección estéril no acuosas, conteniendo cada una, por ejemplo, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y suspensiones estériles no acuosas, conteniendo cada una, por ejemplo, agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas o viales, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado) que requiere únicamente la adición de un transportador líquido estéril, tales como agua, inmediatamente antes de su uso.

Las composiciones farmacéuticas administradas de forma parenteral pueden administrarse en una solución ácida, neutra o básica. En una realización, las composiciones farmacéuticas se formulan en una solución ácida que tiene pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5, por ejemplo, pH de aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 4,8, o aproximadamente 5, incluyendo valores entre estos. Si bien un pH de aproximadamente 4 generalmente se ha considerado óptimo para formular composiciones donadoras de nitroxilo para lograr la estabilidad adecuada del compuesto, se ha descubierto que formular con tales condicionas ácidas puede causar o exacerbar potencialmente la irritación venosa después de la administración parenteral. La cantidad de irritación puede atenuarse formulando las composiciones farmacéuticas en soluciones menos ácidas o incluso neutras. Por tanto, en realizaciones particulares, una composición farmacéutica formulada para uso parenteral a pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,2 (por ejemplo, pH de aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 5,8, aproximadamente 6, o aproximadamente 6,2, incluyendo valores entre estos).

3.5 Métodos de uso

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en un método de aumentar *in vivo* niveles de nitroxilo, que comprende administrar a un paciente con necesidad del mismo una cantidad eficaz del compuesto o la composición farmacéutica que se desvela en este documento. En diversas realizaciones, el paciente tiene, se sospecha que tiene

o está en riesgo de tener o desarrollar una afección que es sensible a la terapia con nitroxilo.

En realizaciones particulares, la divulgación proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una afección, que comprende la administración a un paciente (incluyendo un paciente identificado como que necesita tal tratamiento, prevención o retraso) una cantidad eficaz del compuesto o la composición farmacéutica. La identificación de un paciente que necesita dicho tratamiento puede ser según el criterio de un médico, personal clínico, personal de respuesta a emergencias u otro profesional de salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por un método de prueba o diagnóstico).

Las afecciones particulares abarcadas por los métodos divulgados en el presente documento incluyen, sin limitación, enfermedades cardiovasculares, lesión por isquemia/reperfusión, e hipertensión pulmonar.

3.5.1 Enfermedades cardiovasculares

En una realización, la divulgación proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en un método para tratar una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o la composición farmacéutica a un paciente con necesidad del mismo.

Ejemplos de enfermedades cardiovasculares y síntomas que pueden tratarse positivamente con los compuestos y composiciones desveladas en el presente documentos incluyen enfermedades cardiovasculares que son sensibles a la terapia con nitroxilo, obstrucciones coronarias, enfermedad arterial coronaria ("CAD"), angina, ataque cardíaco, infarto de miocardio, tensión arterial alta, cardiomiopatía isquémica e infarto, congestión pulmonar, edema pulmonar, fibrosis cardíaca, cardiopatía valvular, enfermedad pericárdica, estados congestivos circulatorios, edema periférico, ascitis, enfermedad de Chagas, hipertrofia ventricular, enfermedad de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, insuficiencia cardíaca descompensada aguda e hipertrofia cardíaca.

3.5.1.1 Insuficiencia cardíaca

Los compuestos y composiciones de la divulgación pueden usarse para tratar pacientes que padecen insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardíaca puede ser de cualquier tipo o forma, incluyendo cualquiera de las insuficiencias cardíacas desveladas en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de insuficiencia cardíaca incluyen insuficiencia cardíaca de fase temprana, insuficiencia cardíaca de clase I, II, III y IV, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardiaca congestiva ("CHF") y CHF aguda. En una realización, los compuestos y composiciones de la divulgación pueden usarse para tratar insuficiencia cardíaca descompensada aguda.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas para uso en métodos para tratar pacientes que padecen insuficiencia cardíaca pueden administrarse con otro agente activo que trate insuficiencia cardíaca. El compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse en conjunción con un inotropo positivo tal como un *beta*-agonista. Ejemplos de beta-agonistas incluyen, sin limitación, dopamina, dobutamina, isoproterenol, análogos de tales compuestos y derivados de tales compuestos. Alternativamente, el compuesto o la composición farmacéutica de la divulgación pueden administrarse conjuntamente con un antagonista del receptor *beta*-adrenérgico (también denominado en este documento *beta*-antagonista o *beta*-bloqueante). Ejemplos de beta-antagonistas incluyen, sin limitación, propranolol, metoprolol, bisoprolol, bucinodolol y cervedilol.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas a pacientes con necesidad de modular *in vivo* niveles de nitroxilo. Por ejemplo, una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación puede administrarse a un paciente intravenosamente.

3.5.1.2 Lesión por isquemia/reperfusión

En otra realización, la materia objeto desvelada proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en un método para tratar, prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de una lesión por isquemia/reperfusión, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o composición farmacéutica a un sujeto con necesidad del mismo.

En una realización particular, el método es para prevenir una lesión por isquemia/reperfusión. Un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse antes de la aparición de isquemia. Una composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse antes de procedimientos en los que puede producirse isquemia de miocardio, por ejemplo, una angioplastia o cirugía, tal como una cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria. Una composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse después de isquemia pero antes de reperfusión, o una composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse después de isquemia y reperfusión.

Una composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse a un paciente que está en riesgo de evento isquémico. Por ejemplo, puede administrarse una composición farmacéutica de la divulgación a un paciente en riesgo de un evento isquémico futuro, pero que no manifiesta indicios de isquemia. La determinación de si un paciente se encuentra en riesgo de padecer un evento isquémico puede realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como mediante la examinación del paciente o el historial médico del paciente. En una realización particular, el paciente había tenido un evento isquémico previo. Por tanto, el paciente puede estar en riesgo de padecer un primer o posterior evento isquémico. Ejemplos de pacientes en riesgo de un evento isquémicos incluyen pacientes con hipercolesterolemia conocida, cambios de EKG asociados con isquemia (por ejemplo, ondas T máximas o invertidas o elevaciones del segmento ST o depresión en un contexto clínico apropiado), ECG anómalo no asociado con isquemia activa, CKMB elevado, evidencia clínica de isquemia (por ejemplo, dolor torácico subesternal aplastante o dolor en el brazo, dificultad para respirar y/o diaforesis), historia anterior de infarto de miocardio ("MI"), elevado colesterol en suero, estilo de vida sedentario, indicios angiográficos de obstrucción parcial de arteria coronaria, indicios ecocardiográficos de daño de miocardio y cualquier otro indicio de riesgo de riesgo de padecer un evento isquémico en el futuro. Los ejemplos de eventos isquémicos incluyen, sin limitación, MI e isquemia neurovascular, tal como accidente cerebrovascular ("CVA").

En otra realización, el sujeto de tratamiento es un órgano que va a trasplantarse. Una composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse antes de reperfusión del órgano en un receptor de trasplante. Alternativamente, la composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse antes de la extracción del órgano del donante, por ejemplo, a través de cánulas de perfusión usadas en el proceso de extracción del órgano. Si el donante del órgano es un donante vivo, por ejemplo un donante de riñón, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse al donador del órgano. Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse almacenando el órgano en una solución que comprende el compuesto o la composición farmacéutica. Por ejemplo, un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación pueden incluirse en la solución de conservación del órgano, tal como la solución de la Universidad de Wisconsin "UW", que es una solución que comprende hidroxietilalmidón sustancialmente libre de etilenglicol, etileno clorohidrina y acetona (véase la Patente de EE.UU. N.º 4.798.824). Una composición farmacéutica de la divulgación que se administra es tal que la lesión por isquemia/reperfusión a los tejidos del órgano se reduce con la reperfusión en el receptor del órgano trasplantado. El método puede reducir la necrosis tisular (tamaño del infarto) en los tejidos en riesgo.

La lesión por isquemia/reperfusión puede dañar tejidos distintos a los del miocardio y la materia objeto desvelada abarca un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en un método para tratar o prevenir tal daño. En diversas realizaciones, la lesión por isquemia/reperfusión no es de miocardio. En realizaciones particulares, el método reduce la lesión de isquemia/reperfusión en el tejido del cerebro, hígado, intestino, riñón, intestino grueso o cualquier parte del cuerpo distinta al miocardio. En otra realización, el paciente está en riesgo de padecer tal lesión. La selección de una persona en riesgo de una isquemia no de miocardio podría incluir la determinación de los indicadores usados para evaluar el riesgo de isquemia de miocardio. Sin embargo, otros factores pueden indicar un riesgo de isquemia/reperfusión en otros tejidos. Por ejemplo, los pacientes de cirugía a menudo experimentan isquemia relacionada con la cirugía. Por tanto, los pacientes que tienen programada una cirugía podrían estar considerados en estar en riesgo de padecer un evento isquémico. Los siguientes factores de riesgo para un ictus (o un subconjunto de estos factores de riesgo) podrían demostrar el riesgo de un paciente de padecer isquemia del tejido del cerebro: hipertensión, tabaquismo, estenosis de la arteria carótida, inactividad física, diabetes mellitus, hiperlipidemia, ataque isquémico transitorio, fibrilación auricular, CAD, CHF, MI pasado, disfunción ventricular izquierda con trombo mural y estenosis mitral. Ingall, Postgrad. Med. 107(6):34-50 (2000). Además, las complicaciones de diarrea infecciosa no tratada en personas mayores pueden incluir isquemia miocardíaca, renal, cerebrovascular e intestinal. Slotwiner-Nie y col., Gastroenterol. Clin. N. Amer. 30(3):625-635 (2001). Alternativamente, los pacientes podrían seleccionarse basándose en los factores de riesgo de intestino isquémico, enfermedad renal y/o hepática. Por ejemplo, el tratamiento podría iniciarse en pacientes mayores que estén en riesgo de padecer episodios hipotensivos (tales como pérdida de sangre en la cirugía). Por tanto, los pacientes que presentan tal indicación podrían estar considerados en estar en riesgo de padecer un evento isquémico. En otra realización, el paciente tiene una cualquiera o más de las afecciones enumeradas en el presente documento, tal como diabetes mellitus e hipertensión. Otras afecciones que pueden resultar en isquemia, tal como una malformación arteriovenosa cerebral, podría demostrar riesgo de paciente para evento isquémico.

3.5.2 Hipertensión pulmonar

Otra realización se refiere a un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación para uso en un método para prevenir o retrasar el inicio y/o desarrollo de hipertensión pulmonar. En una realización tal, puede usarse un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación para prevenir o retrasar la aparición y/o desarrollo de hipertensión arterial pulmonar ("PAH").

En otra realización, la materia objeto desvelada proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 10 para uso en un método para reducir presión arterial pulmonar media ("MPAP"), que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto o la composición farmacéutica a un paciente con necesidad del mismo. En otra realización, la MPAP se reduce hasta aproximadamente 50 %. En otra realización, la MPAP se reduce hasta aproximadamente 25 %. En otra realización, la MPAP se reduce hasta

aproximadamente 20 %. En otra realización, la MPAP se reduce hasta aproximadamente 15 %. En otra realización, la MPAP se reduce hasta 10 %. En otra realización, la MPAP se reduce hasta aproximadamente 5 %. En otra realización, la MPAP se reduce para ser de aproximadamente 12 mmHg a aproximadamente 16 mmHg. En otra realización, la MPAP se reduce para ser aproximadamente 15 mmHg.

3.6 Modos de administración, Regímenes y niveles de dosificación

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). El compuesto o composición farmacéutica puede administrarse por infusión intravenosa. Alternativamente, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse mediante administración oral.

Cuando una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la divulgación se administra, las dosificaciones se expresan basándose en la cantidad de ingrediente farmacéutico activo, es decir, la cantidad de compuestos de la divulgación presentes en la composición farmacéutica.

En una variedad de realizaciones, incluyendo diversas realizaciones de administración oral, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación se administran según un régimen de dosificación diario basado en peso, como dosis diaria individual ("QD") o en múltiples dosis divididas administradas, por ejemplo, dos veces al día ("BID"), 3 veces al día ("TID"), o cuatro veces al día ("QID").

El compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse en una dosis de al menos aproximadamente 0,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 0,75 mg/kg/d, al menos aproximadamente 1,0 mg/kg/d, al menos aproximadamente 1,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 2 mg/kg/d, al menos aproximadamente 2,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 3 mg/kg/d, al menos aproximadamente 4 mg/kg/d, al menos aproximadamente 5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 7,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 10 mg/kg/d, al menos aproximadamente 12,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 15 mg/kg/d, al menos aproximadamente 17,5 mg/kg/d, al menos aproximadamente 20 mg/kg/d, al menos aproximadamente 25 mg/kg/d, al menos aproximadamente 30 mg/kg/d, al menos aproximadamente 35 mg/kg/d, al menos aproximadamente 40 mg/kg/d, al menos aproximadamente 45 mg/kg/d, al menos aproximadamente 50 mg/kg/d, al menos aproximadamente 60 mg/kg/d, al menos aproximadamente 70 mg/kg/d, al menos aproximadamente 80 mg/kg/d, al menos aproximadamente 90 mg/kg/d, o al menos aproximadamente 100 mg/kg/d.

El compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse a una dosis de no más de aproximadamente 100 mg/kg/d, no más de aproximadamente 100 mg/kg/d, no más de aproximadamente 90 mg/kg/d, no más de aproximadamente 80 mg/kg/d, no más de aproximadamente 80 mg/kg/d, no más de aproximadamente 75 mg/kg/d, no más de aproximadamente 70 mg/kg/d, no más de aproximadamente 60 mg/kg/d, no más de aproximadamente 50 mg/kg/d, no más de aproximadamente 45 mg/kg/d, no más de aproximadamente 40 mg/kg/d, no más de aproximadamente 35 mg/kg/d, no más de aproximadamente 30 mg/kg/d.

La dosis puede ser de aproximadamente 0,001 mg/kg/d a aproximadamente 10.000 mg/kg/d; o la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 1.000 mg/kg/d; o la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 100 mg/kg/d; o la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg/d a aproximadamente 10 mg/kg/d; o la dosis es de aproximadamente 0,1 mg/kg/d a aproximadamente 1 mg/kg/d; o la dosis es menos de aproximadamente 1 g/kg/d.

Un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse en un intervalo de dosis en el que el extremo inferior del intervalo es cualquier cantidad de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 90 mg/kg/día y el extremo superior del intervalo es cualquier cantidad de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 2 mg/kg/día en una serie de realizaciones y de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día en otra serie de realizaciones).

El compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse en un intervalo de dosificación de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 mg/kg, administrarse QD, BID, o TID.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la divulgación pueden administrarse según un régimen de dosificación plano (es decir, no basado en el peso), QD o en múltiples dosis divididas administradas, por ejemplo, BID, TID, o QID.

El compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse a una dosis de al menos aproximadamente 0,01 gramos/día (g/d), al menos aproximadamente 0,05 g/d, al menos aproximadamente 0,1 g/d, al menos aproximadamente 0,5 g/d, al menos aproximadamente 1 g/d, al menos aproximadamente 1,5 g/d, al menos aproximadamente 2,0 g/d, al menos aproximadamente 2,5 g/d, al menos aproximadamente 3,0 g/d, o al menos aproximadamente 3,5 g/d.

El compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse a una dosis de no más de aproximadamente 5 g/d, no más de aproximadamente 4,5 g/d, no más de aproximadamente 4 g/d, no más de aproximadamente 3,5 g/d, no más de aproximadamente 3 g/d, no más de aproximadamente 2,5 g/d, o no más de aproximadamente 2 g/d.

El compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse a una dosis de aproximadamente 0,01 gramos por día a aproximadamente 4,0 gramos por día. Un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación también puede administrarse a una dosis en la que el extremo inferior del intervalo es cualquier cantidad de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 400 mg/día y el extremo superior del intervalo es cualquier cantidad de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día. El compuesto o composición farmacéutica puede administrarse en una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día; o el compuesto o composición farmacéutica puede administrarse a una dosis de aproximadamente 150 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.

El intervalo de dosificación para la administración parenteral y oral puede ajustarse según las necesidades del paciente. Para intervalos más largos entre las administraciones, pueden usarse formulaciones de depósito o de liberación prolongada.

Para administración intravenosa, la dosis puede expresarse positivamente por unidad de tiempo, bien como una cantidad fija por tiempo de unidad o como una cantidad basada en peso por unidad de tiempo.

Un compuesto o composición farmacéutica de la divulgación puede administrarse intravenosamente en una cantidad de al menos aproximadamente 0,1 µg/kg/min, al menos aproximadamente 0,2 µg/kg/min, al menos aproximadamente 0,3 µg/kg/min, al menos aproximadamente 0,4 µg/kg/min, al menos aproximadamente 0,5 µg/kg/min, al menos aproximadamente 1 µg/kg/min, al menos aproximadamente 2,5 µg/kg/min, al menos aproximadamente 5 µg/kg/min, al menos aproximadamente 7,5 µg/kg/min, al menos aproximadamente 10 µg/kg/min, al menos aproximadamente 11 µg/kg/min, al menos aproximadamente 12 µg/kg/min, al menos aproximadamente 13 µg/kg/min, al menos aproximadamente 14 µg/kg/min, al menos aproximadamente 15 µg/kg/min, al menos aproximadamente 16 µg/kg/min, al menos aproximadamente 17 µg/kg/min, al menos aproximadamente 18 µg/kg/min, al menos aproximadamente 19 µg/kg/min, al menos aproximadamente 20 µg/kg/min, al menos aproximadamente 21 µg/kg/min, al menos aproximadamente 22 µg/kg/min, al menos aproximadamente 23 µg/kg/min, al menos aproximadamente 24 µg/kg/min, al menos aproximadamente 25 µg/kg/min, al menos aproximadamente 26 µg/kg/min, al menos aproximadamente 27 µg/kg/min, al menos aproximadamente 28 µg/kg/min, al menos aproximadamente 29 µg/kg/min, al menos aproximadamente 30 µg/kg/min, al menos aproximadamente 31 µg/kg/min, al menos aproximadamente 32 µg/kg/min, al menos aproximadamente 33 µg/kg/min, al menos aproximadamente 34 µg/kg/min, al menos aproximadamente 35 µg/kg/min, al menos aproximadamente 36 µg/kg/min, al menos aproximadamente 37 µg/kg/min, al menos aproximadamente 38 µg/kg/min, al menos aproximadamente 39 µg/kg/min o al menos aproximadamente 40 µg/kg/min.

El compuesto o composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse intravenosamente en una cantidad de no más de aproximadamente 100 µg/kg/min, no más de aproximadamente 90 µg/kg/min, no más de aproximadamente 80 µg/kg/min, no más de aproximadamente 70 µg/kg/min, no más de aproximadamente 60 µg/kg/min, no más de aproximadamente 50 µg/kg/min, no más de aproximadamente 49 µg/kg/min, no más de aproximadamente 48 µg/kg/min, no más de aproximadamente 47 µg/kg/min, no más de aproximadamente 46 µg/kg/min, no más de aproximadamente 45 µg/kg/min, no más de aproximadamente 44 µg/kg/min, no más de aproximadamente 43 µg/kg/min, no más de aproximadamente 42 µg/kg/min, no más de aproximadamente 41 µg/kg/min, no más de aproximadamente 40 µg/kg/min, no más de aproximadamente 39 µg/kg/min, no más de aproximadamente 38 µg/kg/min, no más de aproximadamente 37 µg/kg/min, no más de aproximadamente 36 µg/kg/min, no más de aproximadamente 35 µg/kg/min, no más de aproximadamente 34 µg/kg/min, no más de aproximadamente 33 µg/kg/min, no más de aproximadamente 32 µg/kg/min, no más de aproximadamente 31 µg/kg/min o no más de aproximadamente 30 µg/kg/min.

El compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación puede administrarse intravenosamente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 1 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 2,5 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 5 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 10 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, aproximadamente 1,0 µg/kg/min a aproximadamente 80 µg/kg/min, de aproximadamente 10,0 µg/kg/min a aproximadamente 70 µg/kg/min, de aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 60 µg/kg/min, de aproximadamente 15 µg/kg/min a aproximadamente 50 µg/kg/min, de aproximadamente 0,01 µg/kg/min a aproximadamente 1,0 µg/kg/min, de aproximadamente 0,01 µg/kg/min a aproximadamente 10 µg/kg/min, de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 1,0 µg/kg/min, de aproximadamente 0,1 µg/kg/min a aproximadamente 10 µg/kg/min, de aproximadamente 1,0 µg/kg/min a aproximadamente 5 µg/kg/min, de aproximadamente 70 µg/kg/min a aproximadamente 100 µg/kg/min, o de aproximadamente 80 µg/kg/min a aproximadamente 90 µg/kg/min.

El compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación puede administrarse intravenosamente en una

cantidad que varía de aproximadamente 10 µg/kg/min a aproximadamente 50 µg/kg/min, aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 40 µg/kg/min, aproximadamente 25 µg/kg/min a aproximadamente 35 µg/kg/min, o aproximadamente 30 µg/kg/min a aproximadamente 40 µg/kg/min. Preferentemente, un compuesto o composición farmacéutica de la presente divulgación se administra por vía intravenosa en una cantidad de aproximadamente 20 µg/kg/min a aproximadamente 30 µg/kg/min.

Un compuesto o composición farmacéutica tal como se divulga en el presente documento puede administrarse antes de, a sustancialmente el mismo tiempo con o después de la administración de un agente terapéutico adicional. El régimen de administración puede incluir el pretratamiento y/o la coadministración con el agente terapéutico adicional. En tal caso, el compuesto o composición farmacéutica y el agente terapéutico adicional puede administrarse de forma simultánea, por separado o secuencialmente.

Los ejemplos de regímenes de administración incluyen, sin limitación: la administración de cada compuesto, composición o agente terapéutico de manera secuencial; y la coadministración de cada compuesto, composición farmacéutica o agente terapéutico en forma sustancialmente simultánea (por ejemplo, como forma de dosificación unitaria individual) o en formas de dosificación unitarias separadas múltiples para cada compuesto, composición farmacéutica o agente terapéutico.

Los expertos en la materia apreciarán que la "cantidad eficaz" o "dosis" ("nivel de dosificación") dependerá de varios factores, tales como el modo de administración particular, el régimen de administración, compuesto y composición farmacéutica seleccionada, así como la afección particular del paciente que se esté tratando. Por ejemplo, el nivel de dosificación adecuado puede variar dependiendo de la actividad, velocidad de excreción y la posible toxicidad del compuesto específico o la composición farmacéutica empleada; la edad, peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente que se esté tratando; la frecuencia de administración; el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s) que se administre(n) simultáneamente; y del tipo y la gravedad de la afección.

3.7 Kits que comprenden los compuestos o composiciones farmacéuticas

También se desvelan en este documento kits que comprenden un compuesto o composición farmacéutica desvelada en este documento. El kit puede comprender un compuesto o composición farmacéutica desvelada en este documento, cada uno en forma seca y un diluyente líquido farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto en forma seca o composición farmacéutica en forma seca puede contener aproximadamente 2,0 % o menos de agua en peso, aproximadamente 1,5 % o menos de agua en peso, aproximadamente 1,0 % o menos de agua en peso, aproximadamente 0,5 % o menos de agua en peso, aproximadamente 0,3 % o menos de agua en peso, aproximadamente 0,2 % o menos de agua en peso, aproximadamente 0,1 % o menos de agua en peso, aproximadamente 0,05 % o menos de agua en peso, aproximadamente 0,03 % o menos de agua en peso o aproximadamente 0,01 % o menos de agua en peso.

Diluyentes líquidos farmacéuticamente aceptables son conocidos en la técnica e incluyen aunque sin limitación agua estéril, soluciones salinas, dextrosa acuosa, glicerol, soluciones de glicerol y similares. Otros ejemplos de diluyentes líquidos adecuados se desvelan por Nairn, "Solutions, Emulsions, Suspensions and Extracts", pág. 721-752 en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000).

El kit puede comprender además instrucciones para usar el compuesto o composición farmacéutica. Las instrucciones pueden estar el cualquier formato adecuado, tal como en formato escrito o electrónico. En otra realización, las instrucciones pueden ser instrucciones escritas. Las instrucciones pueden estar contenidas en un medio de almacenamiento electrónico (por ejemplo, disco magnético u óptico). En otra realización, las instrucciones incluyen información del compuesto o composición farmacéutica de la forma de administrar el compuesto o composición farmacéutica al paciente. Las instrucciones pueden referirse a un método de uso divulgado en este documento (por ejemplo, tratar, prevención y/o retraso de la aparición y/o desarrollo de una afección seleccionada de enfermedades cardiovasculares, una lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y otras afecciones sensibles a la terapia con nitroxilo).

El kit puede comprender además un envase adecuado. En el que el kit comprende más de un compuesto o composición farmacéutica, los compuestos o composiciones farmacéuticas pueden envasarse pacientemente en recipientes separados o combinarse en un recipiente cuando la reactividad cruzada y vida útil lo permitan.

Si hubiera dudas sobre el acuerdo de una estructura química representada y un nombre químico, el nombre químico prevalece.

4. Ejemplos

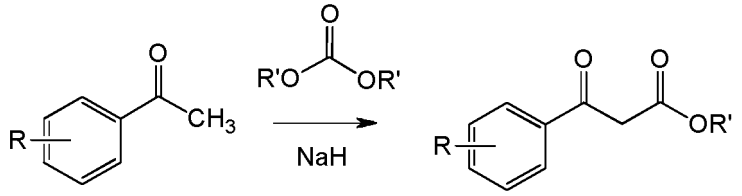
Los siguientes ejemplos se presentan con fines ilustrativos y no deben servir para limitar el ámbito de la materia objeto desvelada.

4.1 Síntesis de compuestos derivados de pirazolona

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden fabricarse según los métodos desvelados a continuación o mediante procedimientos conocidos en la técnica. Los materiales de partida para las reacciones pueden estar disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos o modificaciones obvias de los mismos. Por ejemplo, algunos materiales de partida están disponibles en proveedores comerciales tales como Sigma-Aldrich (St. Louis, MO). Otros pueden prepararse mediante procedimientos obvios o sus modificaciones desvelados en textos convencionales de referencia tales como March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley y Sons) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers).

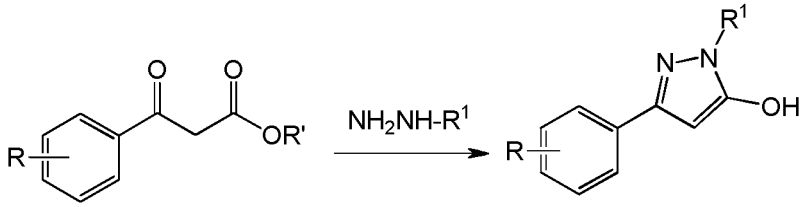
Los siguientes "Métodos generales" se emplearon en etapas específicas de las síntesis descompuestos desveladas en los Ejemplos, Ejemplos que aparecen después de los Métodos generales. En los Métodos generales, "R" representa el sustituyente o sustituyentes de fenilo que pueden estar presentes en el fenilo en una síntesis específica, "R'" es alquilo C_1-C_4, y "R"" es alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4, -NH_2, -N(H)-alquilo C_1-C_6, o -N-[alquil C_1-C_6]$_2$.

Método general 1: Síntesis de beta-cetoéster



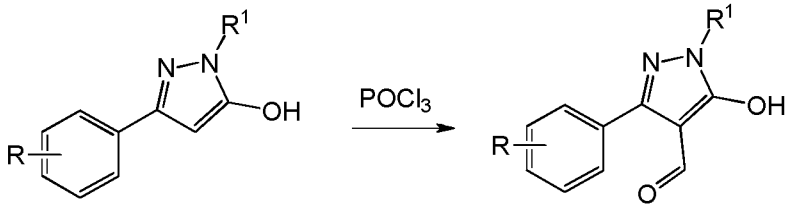
A una solución de acetofenona (1 equiv.) en THF (10 vol) se añadió carbonato de dialquilo (2 equiv.) y NaH (60 %, 2 equiv.). La solución se calentó a reflujo durante 17 horas, antes de enfriar a 0 °C con la ayuda de un baño de hielo. La mezcla pardo oscuro se acidificó cuidadosamente a pH 4 con HCl al 36 % y se filtró para retirar impurezas inorgánicas. El filtrado se vertió en gran cantidad de agua (50 vol) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 vol). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 vol), secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, y concentraron a presión reducida. Según necesidades, el producto se purificó luego mediante métodos convencionales.

Método general 2: Síntesis de pirazolona



A una solución del beta-cetoéster del Método general 1 (1 equiv.) en etanol (5 vol) se añadió fenil-hidrazina sustituida con alquil C_1-C_6-, o sin sustituir, tal como metil hidrazina, (1.1 equiv.) con agitación. La reacción se calentó a reflujo hasta que el análisis mostró consumo sustancialmente completo del material de partida (aproximadamente 3 horas). La reacción se dejó enfriar a una temperatura de aproximadamente 25 °C y el sólido formado se recogió por filtración, lavó con etanol frío (2 vol), y secó a presión reducida. Alternativamente, después de la concentración, el compuesto pudo aislarse por cromatografía, por ejemplo, por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

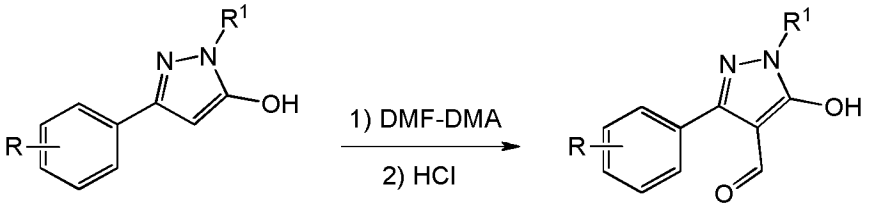
Método general 3: Formilación mediante el proceso A



A una solución de la pirazolona del Método general 2 (1 equiv.) en dimetilformamida ("DMF", 2 vol) se añadió oxicloruro de fósforo (0,7 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C hasta consumo sustancialmente completo del material de partida determinado por LC-MS. La mezcla se diluyó con agua (5 vol) se dejó reposar a una temperatura de aproximadamente 25 °C hasta que precipitó un sólido (en aproximadamente 12-72 horas). La filtración del precipitado, seguido de lavado con agua (hasta solución de pH neutro) proporcionó el aldehído deseado

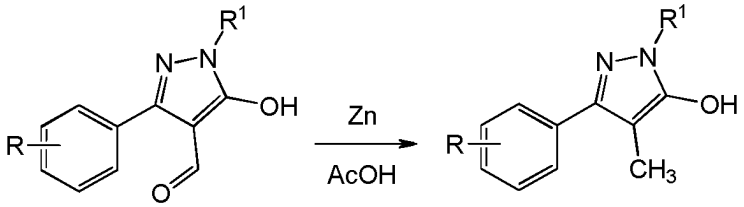
que se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida.

Método general 4: Formilación mediante el proceso B



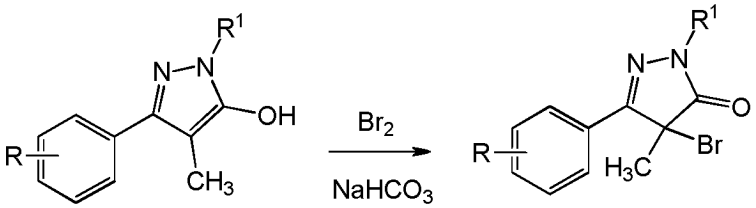
La pirazolona del Método general 2 (1 equiv.) se disolvió en 1,1 -dimetoxi-*N,N*-dimetilmetanamina ("DMF-DMA") (6,5 equiv.) y se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C hasta que el análisis mostró consumo sustancialmente completo del material de partida (en aproximadamente 1-4 horas), después la mezcla se concentró a presión reducida. En la etapa siguiente, el concentrado se trató con HCl 6 M (10 vol) y se agitó durante 18 horas o hasta consumo sustancialmente completo del material de partida observado por LC-MS. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con alícuotas de agua, después se secó a aproximadamente 40 °C a presión reducida.

Método general 5: Reducción



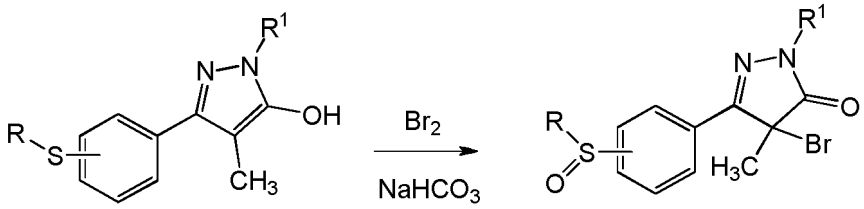
Una suspensión de ácido acético (8 vol) de la pirazolona formilada del Método general 3 o 4 (1 equiv.) y cinc en polvo (10 equiv.) se calentó a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 5,5 horas o hasta conseguir el consumo sustancialmente completo del material de partida, según se determinó por LC-MS. El cinc se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto contaminado con ácido acético. La retirada del ácido acético se realizó por trituración con tolueno, heptanos, y metanol.

Método general 6: Bromación mediante el proceso A



A una solución de la pirazolona reducida del Método general 5 (1 equiv.) en diclorometano ("DCM"):agua (1:1, 50 vol) se añadió bicarbonato sódico (1 equiv.). La mezcla bifásica de reacción se agitó vigorosamente mientras se añadió gota a gota bromo (1 equiv.). La agitación se continuó durante aproximadamente 5 minutos antes de transferir la mezcla de reacción a un embudo de separación y agitar hasta obtener una capa acuosa incolora transparente. La capa orgánica se retiró, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto bromado.

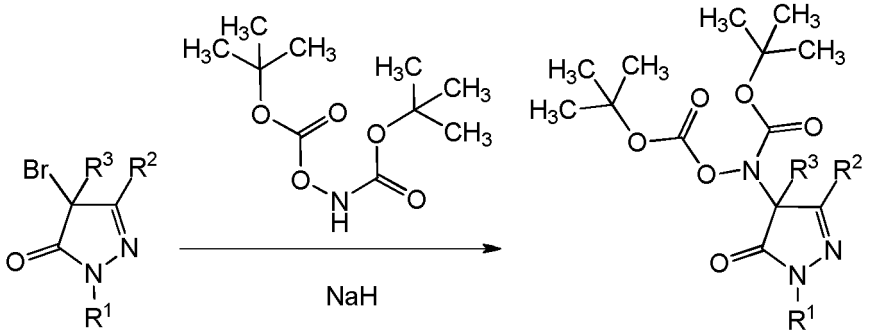
Método general 7: Bromación mediante el proceso B



A una solución de la pirazol a reducida del Método general 5 (1 equiv.) en DCM:agua (1:1,50 vol) se añadió bicarbonato sódico (2 equiv.). La mezcla bifásica de reacción se agitó vigorosamente mientras se añadió gota a gota

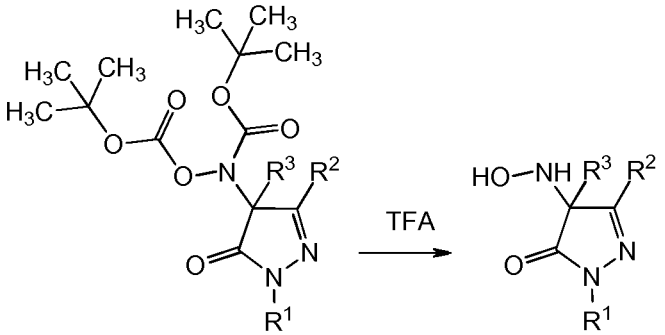
bromo (2 equiv.). La agitación se continuó durante aproximadamente 5 minutos antes de transferir la mezcla de reacción a un embudo de separación y agitar hasta obtener una capa acuosa incolora transparente. La capa orgánica se retiró, se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto bromado.

Método general 8: Desplazamiento de bromo



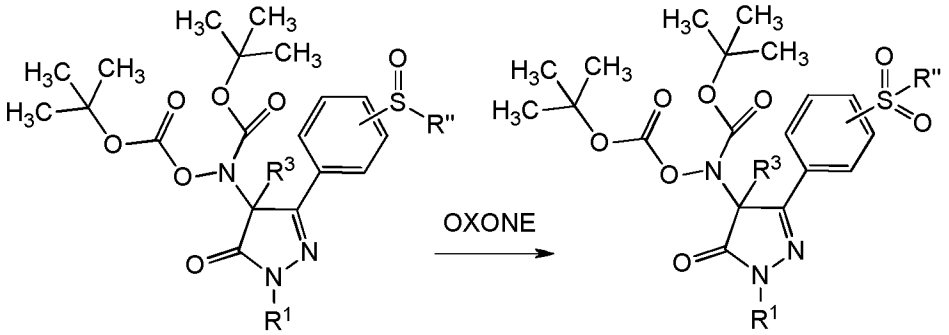
A una solución de *N,O*-di-BOC-hidroxilamina (1 equiv.) en DMF (5 vol) se añadió hidruro sódico (1,2 equiv, dispersión al 60 %). La mezcla de reacción se dejó en reposo durante aproximadamente 1 hora después de lo cual una pirazolona bromada, por ejemplo, la pirazolona bromada sintetizada en el Método general 6 o 7, (1 equiv.) se añadió como solución en DMF (5 vol). La agitación se continuó hasta conseguir el consumo sustancialmente completo del bromuro determinado por LC-MS (en aproximadamente 1-24 horas). La mezcla se diluyó con éter dietílico (30 vol), lavó con cloruro de amonio (1 x 20 vol), lavó con agua (3 x 30 vol), y lavó con salmuera (2 x 30 vol). La porción orgánica se secó sobre sulfato sódico, filtró y concentró a presión reducida. Según necesidades, se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradientes de heptanos:acetato de etilo.

Método general 9: Desprotección



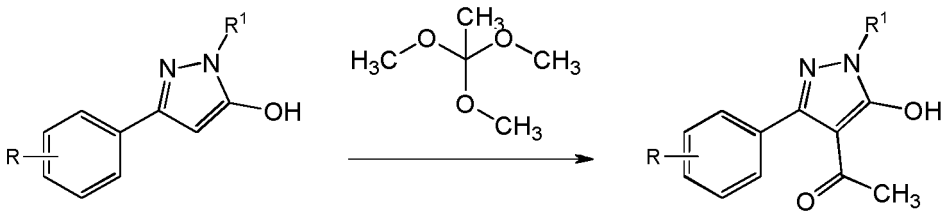
A una solución del bis-BOC derivado de pirazolona del Método general 8 (1 equiv.) en DCM (10 vol) se añadió ácido trifluoroacético ("TFA", 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C hasta conseguir el consumo sustancialmente completo del material de partida determinado por LC-MS. El disolvente se retiró a presión reducida y, según necesidades, el producto se purificó por métodos convencionales incluyendo cromatografía en columna sobre gel de sílice o HPLC de fase inversa.

Método general 10: Oxidación de alquilsulfinilo



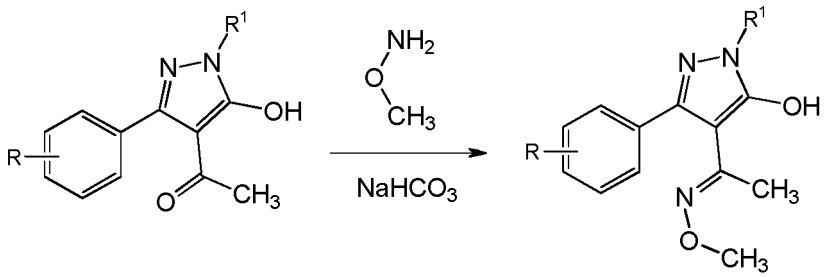
A una solución de alquilsulfinilfenil C_1-C_6-sustituido bis-BOC derivado de pirazolona del Método general 8 (1 equiv.) en dioxano:agua (1:1, 10 vol) a una temperatura de aproximadamente 25 °C se añadió en porciones el compuesto peroximonosulfato potásico OXONE (número CAS 70693-62-8, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 16 horas y después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para retirar el disolvente orgánico. El disolvente orgánico se extrajo en acetato de etilo (2 x 10 vol), las porciones orgánicas se combinaron, lavaron con agua (10 vol), lavaron con salmuera (10 vol), secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron, y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el producto que, según necesidades, se purificó mediante métodos convencionales.

Método general 11: Formación de acetato



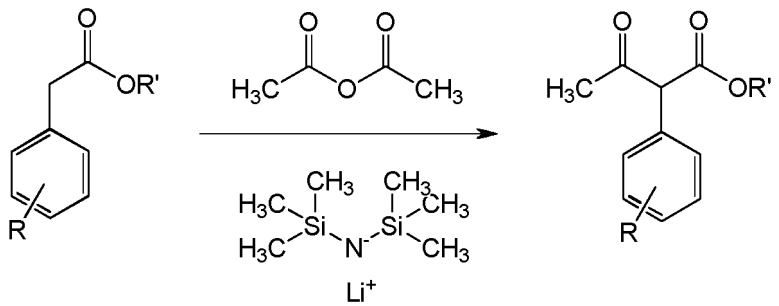
La síntesis se realizó según el método desvelado en Janin *et al.*, "Methyl orthocarboxylates as methylating agents of heterocycles", Eur. J. Org. Chem. 2002(11):1763-1769. Una mezcla de la pirazolona del Método general 2 (1 equiv.) y 1,1,1-trimetoxietano (1,5 equiv.) se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se vertió en agua en hielo. El sólido resultante se filtró, lavó con una pequeña cantidad de agua en hielo (3 vol), y secó en un horno.

Método general 12: Formación de oxima



A una solución del acetato del Método general 11 (1 equiv.) en metanol (10 vol) se añadió O-metil hidroxilamina HCl (1 equiv.) y bicarbonato sódico (1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 1 hora (o hasta a reacción básicamente completa determinada por LC-MS) después se dejó enfriar a una temperatura de aproximadamente 25 °C. La mezcla se concentró a presión reducida, redisolvió en DCM, filtró y concentró a presión reducida. El producto se usó directamente en una etapa posterior o cromatografió por cromatografía en columna eluyendo con gradientes de heptanos:acetato de etilo antes de usar en una etapa posterior.

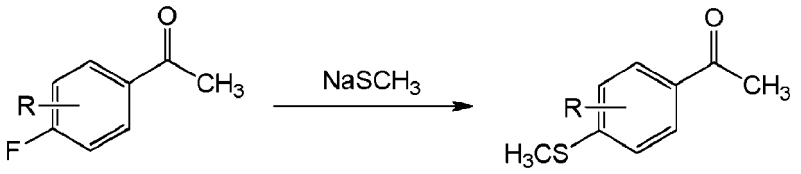
Método general 13: Síntesis de fenilbutanoato



A una solución de un acetato de alquil fenilo (1 equiv.) en THF (10 vol) en un matraz a una temperatura de aproximadamente -78 °C (baño de hielo seco-acetona) se añadió 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de litio 1 M en THF (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 20 minutos a aproximadamente -78 °C. Se añadió rápidamente anhídrido acético (1 equiv.), el matraz se retiró del baño de hielo seco-acetona y se puso en un baño de hielo-agua donde se dejó calentar a aproximadamente 0 °C, y se agitó hasta conseguir el consumo sustancialmente completo del material de partida determinado por LC-MS. La mezcla se inactivó con solución de

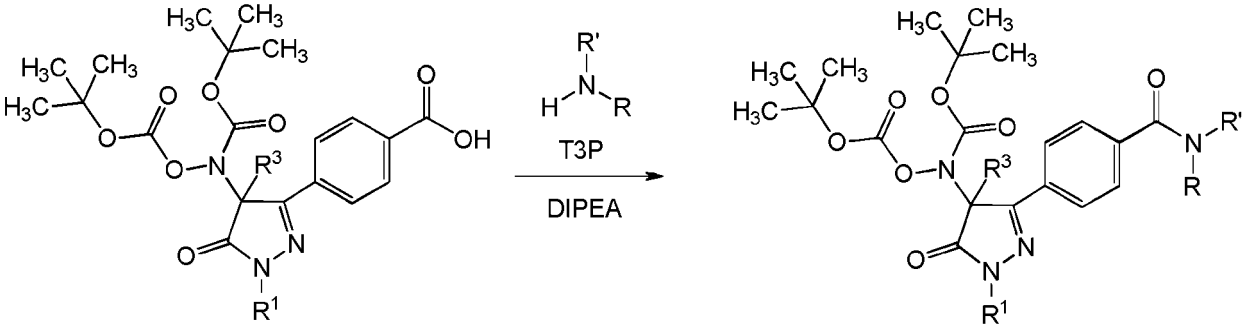
cloruro amónico (10 vol) y el producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 vol). Las capas de acetato de etilo se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un producto que se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradientes de 0-100 % de acetato de etilo:heptanos.

Método general 14: Desplazamiento de flúor con sulfuro de metilo



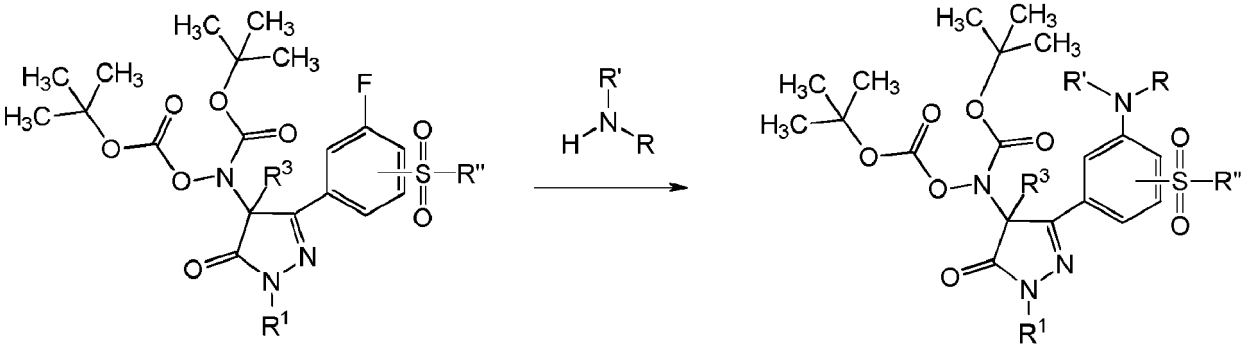
A una solución de a 4-fluoro acetofenona (1 equiv.) en DMF (10 vol) a aproximadamente 0 °C se añadió tiometóxido sódico (1,1. equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 40 minutos (o hasta completarse sustancialmente determinado por LC-MS). Se añadió agua (25 vol) a la mezcla y el producto se extrajo en éter dietílico (3 x 10 vol). Las capas de éter dietílico se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron a presión reducida. El producto se usó después directamente en una etapa posterior o se purificó mediante métodos convencionales antes de su uso en una etapa posterior.

Método general 15: Acoplamiento de amida



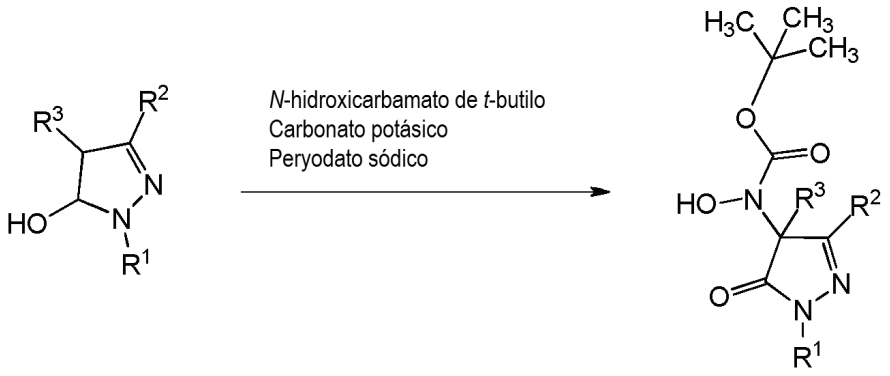
A una solución de a ácido carboxílico (1 equiv.) en THF (10 vol) se añadieron una amina (1,1 equiv.), diisopropiletilamina ("DIPEA"; 2,5 equiv.) y anhídrido propilfosfónico ("T3P") como solución al 50 % en acetato de etilo (2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C hasta completarse sustancialmente determinado por LC-MS. Se añadió agua (15 vol) y el producto se extrajo en acetato de etilo (2 x 10 vol). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un producto que se purificó usando métodos convencionales.

Método general 16: Sustitución nucleofílica aromática



A una solución de 3-fluoro-fenilo pirazolona (1 equiv.) en acetonitrilo (6,7 vol) se añadió una amina y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 80 °C hasta completarse sustancialmente determinado por LC-MS (aproximadamente 17 horas). La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25 °C y se añadió acetato de etilo (33 vol). La capa acuosa se aisló y re-extrajo con porciones adicionales de acetato de etilo (3 x 33 vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 33 vol), secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar un producto que se usó directamente o purificó usando cromatografía sobre gel de sílice.

Método general 17: Nitroso Aldol



A una solución de una pirazolona (1 equiv.) en etanol (28 vol) y agua (28 vol) se añadieron N-hidroxicarbamato de *terc*-butilo (1,2 equiv.) y carbonato potásico (0,35 equiv.). Se añadió peryodato sódico (1,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 30 minutos. Se añadieron alícuotas adicionales de N-hidroxicarbamato de *terc*-butilo (1,2-3,6 equiv.) y peryodato sódico (1,2-3,6 equiv.) a intervalos de 30 minutos hasta compleción de reacción determinada por LC-MS. El sólido de color blanco se retiró por filtración y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El producto se usó después directamente o purificó usando métodos convencionales.

Ejemplo 1: Compuesto 1 [5-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

1.1 5-(4-Clorofenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona

5-(4-Clorofenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona se sintetizó a partir de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (15 g, 70,55 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (12 g, 66 % de rendimiento). RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,13 (s, 1H), 7,85-7,60 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 3,55 (s, 3H).

1.2 3-(4-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(4-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 5-(4-clorofenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona (12 g, 57,51 mmol) según el Método general 4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (11,5 g, 80 % de rendimiento). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,76 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,71 (s, 3H).

1.3 3-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(4-Clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(4-clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (11,0 g, 41,83 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo que se usó directamente en la siguiente etapa (>99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,58 min, $[M+H]^+$ = 223.

1.4 4-Bromo-3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol (12,2 g, 43,28 mmol) según el Método general 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (14 g, 81 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,14 min, $[M+H]^+$ = 302,8.

1.5 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente bromuro (14 g, 35,28 mmol) según el Método general 8, se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (17,2 g, 75 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,53 min, $[M+Na]^+$ = 476,01.

1.6 3-(4-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3 -(4-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4- {[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (17,2 g, 26,52 mmol) según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-70 % de acetato de etilo:heptanos para obtener un sólido de color amarillo que se lavó con DCM:heptanos (1:5 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,0 g, 42 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,68 min, $[M+H]^+$ = 253,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,06 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 2: Compuesto 2 [5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

2.1 3-(2-Clorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Clorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2-clorofenil)-3-oxopropanoato de metilo según el Método general 2. El filtrado recuperado después de filtración del producto se concentró a presión reducida hasta producirse precipitación adicional. Este sólido se aisló, lavó con metanol y combinó con el lote principal. El proceso se repitió una vez más para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10,82 g, 55 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,48 min, $[M+H]^+$ = 209. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,75 (dd, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,37-7,27 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,58 (s, 3H).

2.2 5-(2-Clorofenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-(2-Clorofenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(2-clorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 3 (11,42 g, 83 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,43 min, $[M+H]^+$ = 237/239. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,53 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,38 (dd, *J* = 6,5, 1,4 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H).

2.3 3-(2-Clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol.

3-(2-Clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-(2-clorofenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (12,4 g, 86 % de rendimiento, conteniendo 21,9 % de ácido acético). LC-MS: t_R = 1,46 min, $[M+H]^+$ = 223/225. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,41-7,27 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

2.4 4-Bromo-3-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6, usando 2,2 equiv de bicarbonato sódico (12,3 g, >99,9 de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,34 min, $[M+H]^+$ = 301/303.

2.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en 0-45 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (8,2 g, 36 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,32 min, $[M+Na]^+$ = 476/478.

2.6 3-(2-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en 50 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,17 g, 84 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,51 min, $[M+H]^+$ = 254/256. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,91 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

Ejemplo 3: Compuesto 3 [5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona] 3.1 5-(2-Fluorofenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-3-ona

5-(2-Fluorofenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-3-ona se sintetizó a partir de 3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo según el Método general 2. Después de agitar a 70 °C durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido amarillo obtenido se suspendió en DCM:heptanos (15 ml, 1:2 vol:vol). El sólido se filtró, se aclaró con heptanos (30 ml) y secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (4,43 g, 85 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,44 min, $[M+H]^+$ = 192. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,87 (td, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 5,73 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,57

(s, 3H).

3.2 5-(2-Fluorofenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-(2-Fluorofenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 5-(2-fluorofenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol-3-ona según el Método general 3 (3,75 g, 81 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,43 min, $[M+H]^+$ = 221. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,59 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,35-7,17 (m, 2H), 3,61 (s, 3H).

3.3 3-(2-Fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-(2-fluorofenil)-2-metil-3-oxo-2,3- dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (3,66 g, 106 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,44 min, $[M+H]^+$ = 207. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,49-7,30 (m, 2H), 7,28-7,13 (m, 2H), 3,51 (s, 4H), 1,77 (s, 3H).

3.4 4-Bromo-3-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo 100 % de rendimiento. LC-MS: t_R = 1,99 min, $[M+H]^+$ = 285/287.

3.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino} -3 -(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,78 g, 38 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,37 min, $[M+Na]^+$ = 460.

3.6 3-(2-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino-3-(2-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. El residuo se disolvió en DCM (40 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml). La capa de DCM se aisló, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,02 g, 68 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,45 min, $[M+H]^+$ = 238. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* ppm: 8,18 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58-7,42 (m, 1H), 7,37-7,19 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Ejemplo 4: Compuesto 4 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

4.1 1-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1-Metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-oxo-3-[4-(trifluorometil)fenil]propanoato (5,79 g, 23,52 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,3 g, 80 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 1,19 min, $[M+H]^+$ = 242,95. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,84-7,61 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,43 (s, 3H).

4.2 5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (5,3 g, 21,45 mmol) según el Método general 3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (5,46 g, 82 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 1,18 min, $[M+H]^+$ = 271. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,74 (s, 1H), 8,14-7,94 (m, 2H), 7,84-7,69 (m, 2H), 3,64 (s, 3H).

4.3 1,4-Dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (5,3 g, 17,06 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (>99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,15 min, $[M+H]^+$ = 257. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,91-7,68 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

4.4 4-Bromo-3 -(4-trifluorofenil)-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-trifluorofenil)-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[4-

(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (2,0 g, 6,79 mmol) según el Método general 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (2,8 g, 86 % de rendimiento) y se usó directamente en la siguiente etapa.

4.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometil) fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometil) fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-trifluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (2,8 g, 5,84 mmol) según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-30 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,6 g, 38 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 1,54 min, $[M+Na]^+$ = 510. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,40-8,23 (m, 1H), 8,02-7,78 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,61-1,47 (m, 12H), 1,23 (s, 9H).

4.6 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,6 g, 2,62 mmol) según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-70 % de acetato de etilo:heptanos para obtener un sólido de color amarillo que se lavó con DCM:heptanos (1:9 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,44 g, 56 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 1,21 min, $[M+H]^+$ = 288. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,38-8,14 (m, 2H), 7,96-7,73 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 5: Compuesto 5 [5-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

5.1 3 -(4-Fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(4-Fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de metil 3-(4-fluorofenil)-3-oxopropanoato (2,1 g, 10,7 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,14 g, 91 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,49 min, $[M+H]^+$ = 192. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,71 (dd, *J* = 8,6, 5,7 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,54 (s, 3H).

5.2 3 -(4-Fluorofenil)-5 -hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol (2,1 g, 10,82 mmol) según el Método general 3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (2,01 g, 44 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 1,47 min, $[M+H]^+$ = 220.

5.3 3-(4-Fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(4-Fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (2,01 g, 9,13 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,91 g, 93 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,43 min, $[M+H]^+$ = 206. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,68-7,50 (m, 2H), 7,20 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

5.4 4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol (1,5 g, 6,67 mmol) según el Método general 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,63 g, 73 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,99 min, $[M+H]^+$ = 284.

5.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,63 g, 5,72 mmol) según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, 37 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 2,41 min, $[M+Na]^+$ = 460.

5.6 3-(4-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4- {[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,3 g, 2,97 mmol)) según el Método general 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,28 g, 41 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,53 min, $[M+H]^+$ = 237. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,17-8,04 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,50 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,19

(s, 3H).

Ejemplo 7: Compuesto 7 [5-(3,5-dimetilfenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

7.1 3-(3,5-dimetilfenil)-3-oxopropanoato de metilo

3-(3,5-Dimetilfenil)-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-(3,5-dimetilfenil)etan-1-ona y carbonato de dimetilo según el Método general 1 y se usó directamente en la síntesis de la correspondiente pirazolona (13,0 g, 53 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,54 (s, 2H), 7,23 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,37 (s, 6H).

7.2 3-(3,5-Dimetilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

A una solución de 3-(3,5-dimetilfenil)-3-oxopropanoato de metilo (0,5 g, 2,424 mmol) en etanol (15 ml) se añadieron secuencialmente sulfato de metildiazanodiio (0,52 g, 3,637 mmol) como solución en etanol (15 ml) y trietilamina (0,68 ml, 4,489 mmol) y la reacción resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se extrajo en acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El compuesto deseado se aisló por cromatografía usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 15-20 % de acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,07 g, 14 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10,95 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).

7.3 3-(3,5-Dimetilfenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(3,5-Dimetilfenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(3,5-dimetilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 3. El método se desvió del Método general 3 durante el procesamiento porque el precipitado amarillo naranja formado mediante la adición de agua se disolvió en acetato de etilo (100 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), secó sobre sulfato sódico, filtró y concentró a presión reducida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo triturando con pentano (3,3 g, 69 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9,69 (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,30 (s, 6H).

7.4 3-(3,5-Dimetilfenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(3,5-Dimetilfenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(3,5-dimetilfenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5. El método se desvió del Método general 5 durante el procesamiento porque se añadió agua (50 ml) al sólido formado, la suspensión se basificó mediante la adición de bicarbonato sódico, y la pirazolona se extrajo en acetato de etilo (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite pardo resultante se cromatografió por cromatografía en columna eluyendo con 8-10 % de acetato de etilo:hexanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,3 g, 74 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9,98 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 1,98 (s, 3H).

7.5 4-Bromo-3-(3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(3,5- dimetilfenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (2,2 g, 94 % de rendimiento).

7.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4- {[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente bromuro según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7-10 % de acetato de etilo:hexanos (2 g, 60 % de rendimiento) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7,78 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,52 (d, *J* = 10,2 Hz, 9H), 1,25 (s, 3H), 1,24 (s, 9H).

7.7 3-(3,5-Dimetilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(3,5-Dimetilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se trituró con DCM:pentano (1:100 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,47 g, 43 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7,68 (s, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,19 (s, 3H).

Ejemplo 8: Compuesto 8 [5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3 -ona]

8.1 3-(2-Clorofenil)-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Clorofenil)-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2-clorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (1 g, 4,7 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,14 g, 99 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,76 min, $[M+H]^+$ = 237. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10,98 (s, 1H), 7,91-7,70 (m, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,33 (cd, *J* = 7,3, 1,9 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,61-4,32 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

8.2 3-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(2-clorofenil)-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol (1,13 g, 4,77 mmol) según el Método general 3, después de interrumpir con agua y dejar reposar durante 48 horas la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico (2 x 30 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,2 g, 79 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,82 min, $[M+H]^+$ = 264. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,53 (s, 1H), 7,60-7,30 (m, 4H), 4,68-4,44 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

8.3 3-(2-Clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (1,2 g, 4,13 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pegajoso (1,1 g, 97 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,61 min, $[M+H]^+$ = 250. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,6, 3,8 Hz, 3H), 4,54-4,39 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

8.4 4-Bromo-3-(2-clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2-clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2-clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol (1,1 g, 4,39 mmol) según el Método general 6 (1,4 g, 75 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,25 min, $[M+H]^+$ = 330.

8.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5- dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(2-clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,4 g, 4,25 mmol) según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,4 g, 62 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,57 min, $[M+Na]^+$ = 504.

8.6 3-(2-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-clorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,35 g, 48 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,79 min, $[M+Na]^+$ = 281. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,94 (dd, *J* = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,52-7,37 (m, 2H), 4,38 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,25 (dd, *J* = 27,7, 6,7 Hz, 6H), 1,00 (s, 3H).

Ejemplo 9: Compuesto 9 [5-(3,5-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

9.1 3-(3,5-Diclorofenil)-3-oxopropanoato de metilo

3-(3,5-Diclorofenil)-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-(3,5-diclorofenil)etan-1-ona y carbonato de dimetilo según el Método general 1 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:9 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,5 g, 62 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,14 min, $[M+H]^+$ = 248.

9.2 3-(3,5-Diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

A una solución de 3-(3,5-diclorofenil)-3-oxopropanoato (7,0 g, 28,33 mmol) en etanol (50 ml) se añadieron secuencialmente sulfato de metildiazanodiio (6,04 g, 42,5 mmol) como solución en etanol (15 ml) y trietilamina (7,91 ml, 56,66 mmol) y la reacción resultante se calentó a 70 °C durante 8 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el sólido resultante se extrajo en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con

agua (50 ml) y salmuera (10 ml), antes de secarse sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 73 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,39 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,55 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H).

9.3 3-(3,5-Diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(3,5-Diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(3,5-diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 3. El método se desvió del Método general 3 durante el procesamiento porque el precipitado amarillo naranja formado mediante la adición de agua se disolvió en acetato de etilo (250 ml), la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron a presión reducida y usaron directamente en la siguiente etapa (3,0 g, 54 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,80 (s, 1H), 7,58 (t, *J* = 3,5 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J* = 6,3, 4,4 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H).

9.4 3-(3,5-Diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(3,5-Diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(3,5-diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5. El método se desvió del Método general 5 durante el procesamiento porque se añadió agua (10 ml) al sólido formado, la suspensión se basificó mediante la adición de bicarbonato sódico, y la pirazolona se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron a presión reducida (1,3 g, 46 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

9.5 4-Bromo-3-(3,5-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(3,5-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(3,5-diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (0,87 g, 99 % de rendimiento).

9.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(3,5-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexanos (1:1 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa (0,5 g, 39 % de rendimiento).

9.7 3-(3,5-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(3,5-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,12 g, 40 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 11: Compuesto 11 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

11.1 3-[4-(Metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[4-(Metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona (35 g, 210,54 mmol) según el Método general 1. El producto (aceite pardo) solidificó durante aproximadamente 16 horas a una temperatura de aproximadamente 25 °C. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo (70 ml) mientras se aplicó calor suave con ayuda de una pistola térmica, tras completar la disolución, se añadió heptano (100 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonidos durante 30 minutos. El sólido se filtró y secó en aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (40,7 g, 69 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,25 min, $[M+H]^+$ = 224. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,89-7,85 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

11.2 1-Metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1-Metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo (40,7 g, 181,47 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (37 g, 89 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,1 min, $[M+H]^+$ = 220. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

11.3 5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (36,4 g, 160,28 mmol) según el Método general 4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (42 g, 98 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 248. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,71 (s, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,51-2,50 (m, 3H).

11.4 1,4-Dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (43 g, 159,32 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (45 g, 90 % de rendimiento (conteniendo aproximadamente 25 % de ácido acético)). LC-MS: t_R = 1,07 min, $[M+H]^+$ = 234. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,07 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

11.5 4-Bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4- dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (12,35 g, 42,17 mmol) según el Método general 6 (13,9 g, 68 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,04 min, $[M+H]^-$ = 328.

11.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5- dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (14 g, 28,92 mmol) según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (10,5 g, 67 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,28 min, $[M+Na]^+$ = 504.

11.7 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil fenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,37 g, 2,85 mmol) según el Método general 9 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna eluyendo con 50-100 % de acetato de etilo en heptanos (0,62 g, 78 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,29 min, $[M+H]^+$ = 281,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 12: Compuesto 12 [5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

12.1 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo

3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo se sintetizó a partir de 1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanona y carbonato de dietilo según el Método general 1 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradientes de heptanos:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (3,1 g, 40 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,98 min, $[M+H]^+$ = 244,9.

12.2 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)- 3-oxopropanoato de etilo según el Método general 2 y el producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos:acetato de etilo (1:1 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,37 g, 46 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 226,9. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,09 (s, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 6,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,24 (td, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,58 (s, 3H).

12.3 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 3 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradientes de heptanos:acetato de etilo (0,51 g, 33 % de rendimiento) LC-MS t_R = 1,04 min, $[M+H]^+$ = 254,9.

12.4 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (0,65 g, >99,9 de rendimiento). LC-MS t_R = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 240,9. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,70 (s, 3H).

12.5 4-Bromo-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2- cloro-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (0,61 g, 70 % de rendimiento).

12.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente bromuro según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos:acetato de etilo (1:1 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanquecina (0,26 g, 32 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,61 min, [M+Na] = 494,10.

12.7 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradientes de heptanos:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,11 g, 80 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,63 min, [M+H] = 271,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,00 (dd, *J* = 8,8, 6,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,03 (s, 3H).

Ejemplo 14: Compuesto 14 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

14.1 3-[4-(Metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[4-(Metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona (35 g, 210,54 mmol, disponible en Sigma-Aldrich) según el Método general 1. El producto aceitoso pardo solidificó después de aproximadamente 16 horas a una temperatura de aproximadamente 25 °C. El sólido se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo (70 ml) mientras se aplicaba calor suave con una pistola térmica. Después de la disolución, se añadió heptano (100 ml) y la mezcla se sonicó durante 30 minutos. El sólido se filtró y secó en aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (40,7 g, 69 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,25 min, $[M+H]^+$ = 224. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,31-7,26 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,52 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

14.2 1-Metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1-Metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo (40,7 g, 181,47 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (37 g, 89 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,1 min, $[M+H]^+$ = 220. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,75 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

14.3 5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (36,4 g, 160,28 mmol) según el Método general 4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (42 g, 98 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 248. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,71 (s, 1H), 7,83-7,70 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,51-2,50 (m, 3H).

14.4 1,4-Dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (43 g, 159,32 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (45 g, 90 % de rendimiento (conteniendo 25 % de ácido acético)). LC-MS: t_R = 1,07 min, $[M+H]^+$ = 234. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,07 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,98 (s, 3H).

14.5 4-Bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (12,35 g, 42,17 mmol) según el Método general 6 (13,93 g, 68 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,04 min, $[M+H]^-$ = 328.

14.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (14 g, 28,92 mmol) según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (10,5 g, 67 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,28 min, $[M+Na]^+$ = 504.

14.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (10 g, 18,48 mmol) según el Método general 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pegajoso (12,6 g, 93 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 1,39 min, $[M+Na]^+$ = 522.

14.8 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonil fenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (12,6 g, 17,47 mmol) según el Método general 9 y el producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-100 % de acetato de etilo:heptanos. El producto aislado se cristalizó en acetato de etilo:heptanos (1:2 vol:vol) para obtener el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino (3,4 g, 64 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,01 min, $[M+H]^+$ = 298. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,34-8,23 (m, 2H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 15: Compuesto 15 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

15.1 2-Metil-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona

2-Metil-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona se sintetizó a partir de 3-oxo-3-fenilpropanoato de etilo según el Método general 2. Una vez se completó la reacción, la solución se dejó en reposo a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 16 horas, produciéndose una precipitación parcial. El disolvente se redujo a presión reducida hasta que quedaron 10 ml de disolvente. El sólido resultante se aisló por filtración y se lavó con metanol enfriado en hielo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,73 g, 82 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,88 min, $[M+H]^+$ = 175. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,68 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,55 (s, 3H).

15.2 2-Metil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

2-Metil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 2-metil-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona según el Método general 3 (3,82 g, 88 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 203. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,71 (s, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,50-7,36 (m, 3H), 3,61 (s, 3H).

15.3 1,4-Dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 2-metil-3-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (4,07 g, 96 % de rendimiento (conteniendo 11,5 % de ácido acético)). LC-MS: t_R = 0,94 min, $[M+H]^+$ = 189. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

15.4 4-Bromo-1,4-dimetil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (4,24 g, 97 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,32 min, $[M+H]^+$ = 267/269. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,97-7,89 (m, 2H), 7,51 (c, *J* = 3,7 Hz, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

15.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-fenil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 (7,4 g, 71 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,57 min, $[M+Na]^+$ = 442.

15.6 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo en 0-60 % de acetato de etilo:heptanos, seguido de trituración con DCM:heptanos (20 ml, 1:3 vol:vol) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,84 g, 32 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,47 min, $[M+H]^+$ = 220. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,08-8,01 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 5,3, 1,9 Hz, 3H), 6,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 19: Compuesto 19 [5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

19.1 3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo

3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-(3-fluoro-4-metoxifenil)etanona (7 g, 41,63 mmol) según el Método general 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,8 g, 69 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,71 min, $[M+H]^+$ = 227. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,82-7,63 (m, 2H), 7,00 (c, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,75 (s, 3H).

19.2 3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (6,8 g, 26,15 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (3,5 g, 51 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,53 min, $[M+H]^+$ = 223. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,02 (s, 1H), 7,56-7,34 (m, 2H), 7,12 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

19.3 3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(3- fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol (3,52 g, 15,84 mmol) según el Método general 4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,6 g, 70 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,46 min, $[M+H]^+$ = 250.

19.4 3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (3,62 g, 11,14 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (>99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,57 min, $[M+H]^+$ = 236.

19.5 4-Bromo-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(3- fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol (2 g, 6,52 mmol) según el Método general 6 (2 g, 58 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,98 min, $[M+H]^+$ = 316.

19.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5- dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (2 g, 3,81 mmol) según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,42 g, 23 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 2,19 min, $[M+Na]^+$ = 490.

19.7 3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (0,41 g, 0,85 mmol) según el Método general 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,122 g, 53 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,65 min, $[M+H]^+$ = 267. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,90-7,76 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

Ejemplo 21: Compuesto 21 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(2-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

21.1 1-[2-Metilsulfanil)fenil]etan-1-ona

1-[2-Metilsulfanil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-(2-clorofenil)etanona según el Método general 14 y se cromatografió por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 0-40 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,12 g, 53 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 167. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,84 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

21.2 3-[2-(Metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[2-(Metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[2-metilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1 y se cromatografió por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 0-40 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (4,85 g, 48 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,77 min, $[M+H]^+$ = 225. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

21.3 1-Metil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

1-Metil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[2-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo según el Método general 2. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 0-10 % de metanol:DCM, seguido de recristalización en éter dietílico frío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,925 g, 19 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 221. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,65 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 5,48 (s, 1H), 2,41 (s, 3H).

21.4 5-Hidroxi-1-metil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 (2 g, 115 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,00 min, $[M+H]^+$ = 249.

21.5 1,4-Dimetil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

1,4-Dimetil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 y se usó directamente en la siguiente etapa (2,8 g, >99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 235.

21.6 4-Bromo-1,4-dimetil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo 100 % de rendimiento. LC-MS: t_R = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 329/331.

21.7 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(metilsulfanil) fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5- dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,8 g, 14 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,04 min, $[M-Boc+Na]^+$ = 404.

21.8 4-(Hidroxiamino)-3-(2-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(2-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 0-10 % de metanol:DCM, seguido de HPLC preparativa ácida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (0,02 g, 3 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,27/1,33 min, $[M+H]^+$ = 282. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,44 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 8,24-8,13 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,80-7,65 (m, 3H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 0,5H), 6,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 0,5H), 2,83 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 1,37 (s, 1,5H), 1,13 (s, 3H) (CH_3 enmascarado por pico de agua).

Ejemplo 22: Compuesto 22 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-

ona]

22.1 1-Metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1-Metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]propanoato de etilo y metil hidrazina según el Método general 2 y se trituró con DCM (2,69 g, 96 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,21 min, $[M+H]^+$ = 243. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,24 (s, 1H), 8,05-7,93 (m, 2H), 7,60 (dd, *J* = 4,7, 1,8 Hz, 2H), 5,94 (s, 1H), 3,59 (s, 3H).

22.2 5-Hidroxi-1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 4 (2,9 g, 91,8 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,22 min, $[M+H]^+$ = 271. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91-7,77 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (c, *J* = 7,8, 7,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

22.3 1,4-Dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se preparó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (3,53 g, 91 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,27 min, $[M+H]^+$ = 257. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,91-7,76 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,36-6,97 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

22.4 4-Bromo-1,4-dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se preparó a partir de 1,4- dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (3,1 g, 94,8 % de rendimiento).

22.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos:acetato de etilo (1:1 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente incoloro (2,5 g, 47 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,73 min, $[M+Na]^+$ = 510,0.

22.6 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos:acetato de etilo (1:1 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,56 g, 42,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 3,92 min, $[M+H]^+$ = 288. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,35 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 25: Compuesto 25 [4-(hidroxiamino)-4-metil-2,5-difenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

25.1 5-Oxo-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Oxo-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 y se usó directamente en la siguiente etapa (2,4 g, >99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,33 min, $[M+H]^+$ = 265.

25.2 4-Metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 5-oxo-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 y se usó directamente en la siguiente etapa (2,5 g, 85 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,20 min, $[M+H]^+$ = 251.

25.3 4-Bromo-4-metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-4-metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo 100 % de

rendimiento. (La reacción también proporcionó 4-bromo-1-(4-bromofenil) -4-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona que se usó en la síntesis del Ejemplo 50).

25.4 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-4-metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 50 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo pegajoso (3 g, 32 % de rendimiento, conteniendo también 1-(4-bromofenil)-4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona que se usó en la síntesis del Ejemplo 50). LC-MS: t_R = 1,82 min, $[M+Na]^+$ = 504.

25.5 4-(Hidroxiamino)-4-metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-4-metil-1,3-difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-metil-1,3 -difenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 0-70 % de acetato de etilo:heptanos. La cromatografía usando HPLC preparativa ácida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,1 g, 12 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,36 min, $[M+H]^+$ = 282. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,27-8,11 (m, 2H), 8,04-7,90 (m, 2H), 7,81 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,65-7,33 (m, 5H), 7,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,35 (s, 3H).

Ejemplo 26: Compuesto 26 [5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

26.1 3-(2-Fluorofenil)-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (3 g, 15,29 mmol) se disolvió en etanol (30 ml). Se añadieron N,N-dietiletanamina (3,22 ml, 22,94 mmol) y clorhidrato de propan-2-ilhidrazina (1:1) (1,69 g, 15,29 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido amarillo obtenido se disolvió en DCM (30 ml), se lavó con HCl 1 M (20 ml), secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un aceite de color naranja. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el aceite naranja resultante se dejó reposar a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 72 horas. El sólido de color pardo resultante se trituró con heptanos (50 ml), seguido de éter dietílico (20 ml) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (2,0 g, 50 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,22 min, $[M+H]^+$ = 221. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,00 (s, 1H), 7,91 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,36-7,12 (m, 3H), 5,74 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,49 (septuplete, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

26.2 3-(2-Fluorofenil)-5-hidroxi-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(2-Fluorofenil)-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (2 g, 9,08 mmol) se disolvió en dimetilformamida-dimetilacetal ("DMF-DMA", 4,6 ml) y se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 3,5 horas. El DMF-DMA se retiró a presión reducida para proporcionar el intermedio en forma de un sólido de color pardo pálido. El sólido se recogió en HCl 5 N (17 ml) y se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 16 horas para proporcionar una goma de color pardo. Se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción para disolver la goma parda y extraer la capa acuosa. Se usaron porciones adicionales de acetato de etilo (3 x 50 ml) para disolver completamente el producto y re-extraer la capa acuosa. Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,51 g, 51,6 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,23 min, $[M+H]^+$ = 249. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,64 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (td, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,61 (septuplete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

26.3 3-(2-Fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 y se recristalizó en mezclas de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,79 g, 54 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 235. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,94-7,83 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 4,52 (septuplete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,38-1,35 (m, 6H).

26.4 4-Bromo-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa. LC-MS: t_R = 1,48 min, $[M+H]^+$ = 313/315.

26.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3 -(2-fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5- dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en 0-30 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (0,56 g, 33 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,70 min, $[M+Na]^+$ = 488.

26.6 3-(2-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 0-60 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,2 g, 87 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,18 min, $[M+H]^+$ = 266. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,22-8,05 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 1H), 7,40-7,21 (m, 2H), 6,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,37 (septuplete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,26 (2 x d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,12 (s, 3H).

Ejemplo 29: Compuesto 29 [5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

29.1 3-(2-Fluorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Fluorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (3 g, 15,29 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (4,3 g, 97 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,06 min, $[M+H]^+$ = 255. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,89 (s, 1H), 8,09-7,96 (m, 1H), 7,90-7,76 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (c, *J* = 6,1, 5,5 Hz, 1H), 7,29 (dt, *J* = 23,9, 7,2 Hz, 3H), 5,97 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H).

29.2 3-(2-Fluorofenil)-5-hidroxi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(2-Fluorofenil)-5-hidroxi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(2-fluorofenil)-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol (2,3 g, 9,05 mmol) según el Método general 4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (2,3 g, 82 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,91 min, $[M+H]^+$ = 282. RMN ^{1}H (500 MHz, Acetonitrilo-d3) δ ppm: 9,61 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,85 (dt, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 2H), 7,76 (td, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,59-7,50 (m, 3H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H).

29.3 3-(2-Fluorofenil)-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Fluorofenil)-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (2,3 g, 7,5 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (>99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,27 min, $[M+H]^+$ = 268.

29.4 4-Bromo-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol (2,4 g, 8,95 mmol) según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (3 g, 64 % de rendimiento).

29.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (3 g, 5,18 mmol) según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,22 g, 67 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,79 min, $[M+Na]^+$ = 522.

29.6 3-(2-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-fluorofenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (2,22 g, 3,96 mmol) según el Método general 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,9 g, 72 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,34 min, $[M+H]^+$ = 300. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-dg) δ ppm: 8,26 (td, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,96-7,83 (m, 3H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo 31: Compuesto 31 [4-etil-5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

31.1 2-Etil-1-(2-fluorofenil)pentano-1,3-diona

A una solución de 3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (4 g, 20,39 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron yodoetano (1,8 ml, 22,43 mmol) y carbonato potásico (2,11 g, 15,29 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 18 horas y después se interrumpió con agua (80 ml). El producto se extrajo después con acetato de etilo (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), secaron sobre sulfato sódico y concentraron a presión reducida. El producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo en heptanos (4,21 g, 71 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,30 min, $[M+H]^+$ = 224,90. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,90-7,82 (m, 1H), 7,74-7,66 (m, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,29 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,87 (dt, *J* = 9,7, 7,2 Hz, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

31.2 4-Etil-3-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

4-Etil-3-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 2-etil-1-(2-fluorofenil)pentano-1,3-diona según el Método general 2 (1,88 g, 46 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,01, $[M+H]^+$ = 220,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,07 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,22 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

31.3 4-Bromo-4-etil-3-(2-fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-4-etil-3-(2-fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-etil-3-(2- fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (0,54 g, >99,9 de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,33, $[H+M]^+$ = 298,90.

31.4 4-Etil-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

A una solución de 4-bromo-4-etil-3-(2-fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (0,55 g, 1,84 mmol) en THF (12 ml) y agua (2 ml) se añadió hidroxilamina (242,92 µl, 3,68 mmol). La reacción se dejó en agitación a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 2 horas y después el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se cromatografió después por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en 20-55 % de acetato de etilo en heptanos (0,02 g, 4 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,04, $[M+H]^+$ = 251,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,20 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 13,8, 5,2, 2,5 Hz, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 6,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,60-1,48 (m, 2H), 0,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 32: Compuesto 32 [4-(hidroxiamino)-2-iso-propil-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

32.1 3-[4-(Metilsulfanil)fenil]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol

A una solución de 3-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo (5 g, 22,29 mmol) en etanol (50 ml) se añadieron clorhidrato de propan-2-ilhidrazina (1:1) (3,7 g, 33,44 mmol) y *N,N*-dietiletanamina (6,27 ml, 44,59 mmol) con agitación y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y después se dejó enfriar a una temperatura de aproximadamente 25 °C. Después de 16 horas la reacción se concentró a presión reducida y la mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con HCl 1 M (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un aceite de color pardo. Tras cristalización en heptanos:acetato de etilo (5:1 vol:vol) se filtró un precipitado pardo pálido formado y se lavó con heptanos y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,99 g, 59 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,23 min, $[M+H]^+$ = 249. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,66 (dd, *J* = 8,0, 2,6 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,81-5,79 (m, 1H), 4,53-4,48 (m, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 5,5 Hz, 6H).

32.2 5-Hidroxi-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (3,9 g, 12,88 mmol) según el Método general 4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (4,3 g, 73 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,31 min, $[M+H]^+$ = 277.

32.3 4-Metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol

4-Metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (4,3 g, 9,49 mmol) según el Método general 5 y el producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-100 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,2 g, 43 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,13 min, $[M+H]^+$ = 262. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,97 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,58-4,41 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

32.4 4-Bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-5-ol (1,12 g, 3,84 mmol) según el Método general 6 (1,3 g, 83 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,18 min, $[M+H]^+$ = 358.

32.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,07 g, 59 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,39 min, $[M+Na]^+$ = 532.

32.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-(propan-2- il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,24 g, 93 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,45 min, $[M+Na]^+$ = 548.

32.7 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-(propan-2-il)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,45 g, 72 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,08 min, $[M+H]^+$ = 326. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,33-8,27 (m, 2H), 8,09-7,94 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,40 (septuplete, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 34: Compuesto 34 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

34.1 3-Oxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}propanoato de metilo

3-Oxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}propanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}etan-1-ona según el Método general 1 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-15 % de acetato de etilo en heptanos (2,49 g, 63 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,36 min, $[M+H]^+$ = 278,85. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,09-8,05 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

34.2 1-Metil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

1-Metil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de metil 3-oxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}propanoato y metil hidrazina según el Método general 2 (2,18 g, 89 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,26 min, $[M+H]^+$ = 274,85. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,85-7,82 (m, 2H), 7,70-7,65 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,58 (s, 3H).

34.3 1-Metil-5-oxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

1-Metil-5-oxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 (2,18 g, 82 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,27 min, $[M+H]^+$ = 302,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,77 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H).

34.4 1,4-Dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

1,4-Dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1-metil-5-oxo-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (2,36 g, 96 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,22 min, $[M+H]^+$ = 288,90. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

34.5 4-Bromo-1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 6 (3,0 g, >99,9 de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,51 min, $[M+H]^+$ = 368,85.

34.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente bromuro según el Método general 8 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (1,6 g, 36 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,67 min, $[M+H]^+$ = 542,10.

34.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfonilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

A una solución de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,4 g, 2,69 mmol) en DCM (35 ml) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (70 %, 2,66 g, 10,78 mmol). La reacción se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 48 horas y la solución se lavó con solución de bicarbonato sódico (3 x 10 ml) y solución 1 N de hidróxido sódico (10 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se cromatografió después por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo en heptanos (0,9 g, 59 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,61 min, $[M+H]^+$ = 574,15.

34.8 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfonilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfonilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfonilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 30-70 % de acetato de etilo en heptanos (0,2 g, 34 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,23 min, $[M+H]^+$ = 352,00. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,49-8,41 (m, 2H), 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo 35: Compuesto 35 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

35.1 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfinilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

A una solución de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,4 g, 2,69 mmol) en DCM (35 ml) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (70 %, 1,33 g, 5,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 24 horas. Posteriormente, la mezcla se lavó con solución de bicarbonato sódico (10 ml x 3) y solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (10 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a presión reducida. El sólido obtenido se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo en heptanos (0,1 g, 7 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,51 min, $[M+H]^+$ = 558,05.

35.2 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfinilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfinilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-(4-trifluorometanosulfinilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 con el producto cromatografiándose por cromatografía HPLC preparativa ácida (0,02 g, 34 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 336,00. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) *δ* ppm: 8,37-8,31 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (dd, *J* = 5,5, 2,6 Hz, 1H), 6,61 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H).

Ejemplo 36: Compuesto 36 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metiltio)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

36.1 4-Bromo-1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (32 g, 95 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,36 min, $[M+H]^+$ = 314,00.

36.2 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-

pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradientes de heptanos:acetato de etilo (17,5 g, 39 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,36 min, $[M+Na]^+$ = 488,15.

36.3 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos:acetato de etilo (0,3 g, 21 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 3,39 min, $[M+H]^+$ = 266,05. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Ejemplo 38: Compuesto 38 [5-(3-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

38.1 1-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona

1-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-(3,4-difluorofenil)etan-1-ona según el Método general 14 (11,8 g, 97 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,24 min, $[M+H]^+$ = 184,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,56 (s, 6H).

38.2 3-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 5-35 % de acetato de etilo en heptanos (7,19 g, 46 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,24 min, $[M+H]^+$ = 242,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,80 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 11,2, 1,7 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

38.3 3-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo según el Método general 2 (5,22 g, 74 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,13 min, $[M+H]^+$ = 238,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,54 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 11,7, 1,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

38.4 3-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 (4,96 g, 77 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 266,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,73 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J*=*J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

38.5 3-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-[3-Fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (6,49 g, 88 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 253,00. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,47-7,30 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

38.6 4-Bromo-3-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (6,3 g, 84 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,12 min, $[M+H]^+$ = 348,80.

38.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-[3-fluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 (7,74 g, 81 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,33 min, $[M+H]^+$ = 522,00.

38.8 3 -(3 -Fluoro-4-metanosulfinilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1H-pirazol-5-ona

3-(3-Fluoro-4-metanosulfinilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4- dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y el producto se trituró usando 30 % de acetato de etilo en heptanos (0,2 g, 52 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,65 min, $[M+H]^+$ = 300,00. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,11 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 11,1, 3,2 Hz, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,86 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

Ejemplo 39: Compuesto 39 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

39.1 1-[3-Metil-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona

1-[3-Metil-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-(4-fluoro-3-metilfenil)etan-1-ona según el Método general 14 (10,01 g, 74 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,29 min, $[M+H]^+$ = 180,95. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,50 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,47-2,42 (m, 3H), 2,29 (s, 3H).

39.2 3-[3-Metil-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo

3-[3-Metil-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo se sintetizó a partir de 1-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1. El producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (7,2 g, 41 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,34 min, $[M+H]^+$ = 274,95. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,78-7,72 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,53-2,48 (m, 3H), 2,35-2,31 (m, 3H), 1,29-1,21 (m, 3H).

39.3 1-Metil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1-Metil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo según el Método general 2. El producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en heptanos (3,3 g, 85 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,14 min, $[M+H]^+$ = 235,00. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,51-7,40 (m, 2H), 7,18-7,08 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

39.4 1-Metil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

1-Metil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 4 (4,02 g, 92 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,19 min, $[M+H]^+$ = 263,00. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,77 (s, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

39.5 1,4-Dimetil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 1-metil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído mediante el Método general 5 (4,5 g, 82 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 249,00. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,37 (s, 1H), 7,28-7,07 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

39.6 4-Bromo-1,4-dimetil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (4,14 g, 99 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 344,85.

39.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3-metilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3-metilfenil)-1,4- dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-[3-metil-4-(metilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 (5,2 g, 75 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,32 min, $[M+H]^+$ = 340,05.

39.8 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfinil-3-metilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfinil-3-metilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-

{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3-metilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. El producto se cromatografió usando HPLC preparativa de bajo pH en fase inversa (0,01 g, 2 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,93 min, $[M+H]^+$ = 296,05. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,18-8,09 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82-7,52 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,29-1,15 (m, 3H).

Ejemplo 40: Compuesto 40 [5-(3-Fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

40.1 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10 (6,72 g, 97 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,38 min, $[M+H]^+$ = 538,15.

40.2 3-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(3-Fluoro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-1,4- dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 35-100 % de acetato de etilo en heptanos (1,11 g, 36 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,92 min, $[M+H]^+$ = 316,10. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,09-8,04 (m, 2H), 7,95 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 41: Compuesto 41 [4-(Hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

41.1 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonil-3-metilfenil)-1,4- dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3-metilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10 (2,96 g, 67 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,37 min, $[M+Na]^+$ = 534.

41.2 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona.

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonil-3-metilfenil)- 1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9.
El producto se trituró usando DCM en acetato de etilo (1:1 vol:vol) (0,2 g, 14 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,96 min, $[M+H]^+$ = 312. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,13-8,04 (m, 2H), 8,01-7,90 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 42: Compuesto 42 [4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona]

42.1 1-{5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}etan-1-ona 1-{5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 11.

La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DCM y concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo rojo (11,78 g, 84 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,20 min, $[M+H]^+$ = 263,00. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

42.2 4-[1-(Metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

4-[1-(Metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 1-{5- hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}etan-1-ona según el Método general 12. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en agua (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto resultante se recristalizó en DCM:metanol (9:1 vol:vol) y se cromatografió por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 10-60 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo beige (7,85 g, 70 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,26 min, $[M+H]^+$ = 292,05. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,37-7,34 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

42.3 4-Bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso pardo claro (7,81 g, 95 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,16 min, $[M+H]^+$ = 385,95/387,95. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,70 (d, *J* = 3,4 Hz, 3H), 3,46 (s, 3H), 2,76-2,74 (m, 3H), 2,18-2,16 (m, 3H).

42.4 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-4- [1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título después del procesamiento acuoso especificado en forma de un aceite de color amarillo viscoso (12,1 g, 98 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,33 min, $[M+Na]^+$ = 461,10. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,03-7,98 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,36-1,25 (m, 9H).

42.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10. El producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-25 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo beige (7,26 g, 68 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,40 min, $[M+Na]^+$ = 577,20. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,30-7,98 (m, 2H), 7,98-7,92 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,39-1,20 (m, 9H).

42.6 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite viscoso amarillo claro que se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema (2,37 g, 51 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,08 min, $[M+H]^+$ = 355,05. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

Ejemplo 45: Compuesto 45 [5-(3,5-difluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

45.1 1-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona

1-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-(3,4,5-trifluorofenil)etan-1-ona según el Método general 14 (7,3 g, 88 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,29 min, $[M+H]^+$ = 230,90. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,69-7,62 (m, 2H), 2,58 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,54 (s, 3H).

45.2 3-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[3,5-difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en heptanos (5,28 g, 59 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,30 min, $[M+H]^+$ = 260,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

45.3 3-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de metil 3-[3,5-difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato y metil hidrazina según el Método general 2 (5,06 g, 86 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,20 min, $[M+H]^+$ = 256,95.

45.4 3-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-[3,5-difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 (1,5 g, 30 % de

rendimiento). LC-MS: t_R = 1,20 min, $[M+H]^+$ = 284,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,73 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

45.5 3-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3,5-Difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (1,97 g, 97 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,16 min, $[M+H]^+$ = 270,95.

45.6 4-Bromo-3-(3,5-difluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(3,5-difluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-difluoro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 6 (2,21 g, 96 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 366,95.

45.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-difluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-difluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente bromuro según el Método general 8 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-55 % de acetato de etilo en heptanos (1,2 g, 37 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,35 min, $[M+H]^+$ = 540,15.

45.8 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-difluoro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10 (0,83 g, 60 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,42 min, $[M+H]^+$ = 556,15.

45.9 3-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,5-difluoro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 con el producto triturándose en 100 % de metanol (0,19 g, 37 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,94 min, $[M+H]^+$ = 333,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,84 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 46: Compuesto 46 [4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona]

46.1 1-(5-Hidroxi-1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ona

1-(5-Hidroxi-1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 11 (3,95 g, 22 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 217,00.

46.2 4-[1-(Metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol

4-[1-(Metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 1-(5-hidroxi-1-metil-3- fenil-1*H*-pirazol-4-il)etan-1-ona según el Método general 12 (3,5 g, 88 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 246,05.

46.3 4-Bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (5,8 g, 55 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,41 min, $[M+H]^+$ = 325,85.

46.4 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo en heptanos (0,43 g, 8 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,61 min, $[M+H]^+$ = 499,95.

46.5 4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-45 % de acetato de etilo en heptanos (0,08 g, 46 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,13 min, $[M+H]^+$ = 276,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,89 (m, 2H), 7,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (c, *J* = 3,6 Hz, 3H), 6,57 (d, *J* = *2,5* Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,63 (s, 3H).

Ejemplo 48: Compuesto 48 [4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona] *(*Véanse los métodos desvelados en la Patente de EE.UU. N.º 6.211.244 de Van Wagenen *et al.)*

48.1 1-[3-(Metilsulfanil)fenil]etan-1-ona

Una solución de 1-(3-aminofenil)etanona (2 g, 14,8 mmol) en HCl (7,24 ml, 0,3 mol) y agua en hielo (10 ml) se enfrió a 0-5 °C antes de añadirse una solución de nitrito sódico (1,09 g, 15,54 mmol) en agua (6 ml) durante 2-3 minutos manteniendo la temperatura aproximadamente 6 °C. La mezcla de reacción se añadió después lentamente a una solución de metanotiolato sódico (1,32 g, 18,5 mmol) en agua (6 ml) manteniendo una temperatura de 0-10 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 1 hora tras lo cual la mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y *terc*-butil dimetil éter (40 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y salmuera (30 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener el producto en forma de un aceite de color pardo, que se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de heptanos:acetato de etilo (3:1 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,8 g, 57 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,24 min, $[M+H]^+$ = 167. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,75 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,60-2,57 (m, 3H), 2,54-2,52 (m, 3H).

48.2 3-[3-(Metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[3-(Metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[3-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1. El producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptanos:acetato de etilo (3:1 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,9 g, 45 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,21 min, $[M+Na]^+$ = 246.

48.3 1-Metil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1-Metil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de metil 3-[3-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato según el Método general 2 y el producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de heptanos:acetato de etilo (1:1 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,16 g, 55 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,1 min, $[M+H]^+$ = 221. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,09 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,56 (s, 3H).

48.4 5-Hidroxi-1-metil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (1,16 g, 5,26 mmol) según el Método general 4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,1 g, 62 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 248.

48.5 1,4-Dimetil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (1,09 g, 2,77 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,4 g, 21 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,05 min, $[M+H]^+$ = 235.

48.6 4-Bromo-3-(3-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(3-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[3-(metilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (0,4 g, 0,8 mmol) según el Método general 6 (0,3 g, 53 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,02 min, $[M+H]^+$ = 331.

48.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-

5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,32 g, 26 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,29 min, $[M+Na]^+$ = 504.

48.8 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10 para proporcionar el compuesto del título como un sólido pegajoso amarillo (0,23 g, 68 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 1,20 min, $[M+Na]^+$ = 521.

48.9 4-(Hidroxiamino)-3-(3-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(3-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonil fenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y el producto se aisló por HPLC preparativa en fase inversa ácida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,007 g, 19 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,98 min, $[M+H]^+$ = 298.

Ejemplo 49: Compuesto 49 [4-(4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida]

49.1 4-Acetil-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

A una solución de cloruro de 4-acetilbenceno-1-sulfonilo (10 g, 45,73 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C se añadió una solución de dimetilamina (69 ml de 2 M en THF, 0,12 mol). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de aproximadamente 25 °C y se agitó hasta observar consumo completo del material de partida por LC-MS. La mezcla de reacción se inactivó con hidrogenocarbonato sódico saturado (50 ml) y el producto se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2 M (30 ml) y salmuera (30 ml). La porción orgánica se secó sobre sulfato sódico, filtró y concentró a presión reducida (9,7 g, 93 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,07 min, $[M+H]^+$ = 227,9. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,29-8,08 (m, 2H), 7,94-7,81 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 9H).

49.2 3-[4-((Dimetilamino)dimetiliden-sulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[4-((Dimetilamino)dimetiliden-sulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 4-acetil-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 1. El producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo en heptanos proporcionando el producto deseado (12,3 g, 71 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,12 min, $[M+H]^+$ = 286. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,24-8,08 (m, 2H), 7,93-7,81 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,66-2,63 (m, 6H).

49.3 4-(5-Hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

A una solución de 3-[4-(dimetilsulfamoil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo (9,1 g, 31,89 mmol) en etanol (40 ml) se añadieron secuencialmente sulfato de metildiazanodiio (5,06 g, 35,08 mmol) como una solución en etanol (20 ml) y trietilamina (3,36 ml, 23,92 mmol) y la reacción resultante se calentó a 70 °C hasta consumo completo del material de partida por LC-MS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y disolvió en DCM (15 ml) y se lavó con HCl 1 M (20 ml). Tras concentración de la porción orgánica se formó un precipitado que se filtró y se secó a presión reducida. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se sonicó en DCM (x ml) resultando una precipitación adicional. Este material se combinó con el filtrado original (7,25 g, 71 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,00 min, $[M+H]^+$ = 282. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,00-7,90 (m, 2H), 7,79-7,64 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,61 (s, 6H).

49.4 4-(4-Formil-1-metil-5-oxo-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-(4-Formil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-(5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 4 (4,40 g, 70 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,03 min, $[M+H]^+$ = 310. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,75 (s, 1H), 8,18-8,02 (m, 2H), 7,80-7,74 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,64 (s, 6H).

49.5 4-(5-Hidroxi-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-(5-Hidroxi-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-(4-formil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 5 (3,56 g, 65 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,98 min, $[M+H]^+$ = 296. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,92-7,82 (m, 2H), 7,76-

7,70 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 2,06 (s, 3H).

49.6 4-(4-Bromo-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-(4-bromo-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-(5-hidroxi-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 6 (4,31 g, 97 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,43 min, $[M+H]^+$ = 375.

49.7 4-(4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-(4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-(4-bromo-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 8. El producto se cromatografió usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo en heptanos (1,45 g, 34 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,44 min, $[M+Na]^+$ = 549.

49.8 4-[4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-[4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-(4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 9. El producto se trituró en metanol:heptanos (1:4 vol:vol) (0,27 g, 32 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,07 min, $[M+H]^+$ = 327. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,33-8,21 (m, 2H), 7,90-7,77 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 51: Compuesto 51 [4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(o-tolil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

51.1 3-(2-Metilfenil)-3-oxopropanoato de etilo

A una solución de 1-(2-metilfenil)etan-1-ona (5 g, 37,26 mmol) en tolueno (130 ml) se añadió carbonato de dietilo (13,21 g, 111,79 mmol) y NaH (60 %, 2,98 g, 74,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y evaporaron a presión reducida para proporcionar 9,5 g de un aceite de color amarillo. El aceite se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (6,23 g, 54 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,99 min, $[M+H]^+$ = 207.

51.2 2-Metil-5-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona

2-Metil-5-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona se sintetizó a partir de 3-(2-metilfenil)-3- oxopropanoato de etilo según el Método general 2. Una vez se consumió el material de partida, la mezcla de reacción se concentró y el sólido amarillo resultante se trituró con acetato de etilo:heptanos (1:3 vol:vol, 15 ml). El sólido se filtró, se lavó con heptanos (30 ml) y se secó a presión reducida. El sólido se lavó con metanol y el filtrado se recogió. El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido aceitoso resultante se lavó con metanol y se filtró inmediatamente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,65 g, 14 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,36 min, $[M+H]^+$ = 189. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,49-7,40 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 3H), 5,59 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

51.3 2-Metil-5-(2-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

2-Metil-5-(2-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 2-metil-5-(2-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona según el Método general 3. El producto no precipitó tras adición de agua desionizada y se añadió éter dietílico (20 ml) a la solución amarilla y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo de nuevo con porciones adicionales de éter dietílico (3 x 40 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,6 g, 73 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,43 min, $[M+H]^+$ = 217. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,47 (s, 1H), 7,38-7,13 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

51.4 1,4-Dimetil-3-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 2-metil-5-(2-metilfenil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (0,4 g, 68 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,49 min, $[M+Na]^+$ = 203. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,36-7,06 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,68 (s, 3H).

51.5 4-Bromo-1,4-dimetil-3-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-(2-metilfenil)-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo 100 % de rendimiento. LC-MS: t_R = 1,31 min, $[M+H]^+$ = 281/283.

51.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3 -(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-55 % de acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,34 g, 42 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,43 min, $[M+Na]^+$ = 456.

51.7 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4- {[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino-1,4-dimetil-3-(2-metilfenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. El residuo se disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa de DCM se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido de color amarillo. El sólido se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60 % de acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,061 g, 36 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,57 min, $[M+H]^+$ = 234. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,36-7,21 (m, 3H), 6,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

Ejemplo 52: Compuesto 52 [4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)- 1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

52.1 1-{5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}etan-1-ona

1-{5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol (2,08 g, 8,58 mmol) según el Método general 11 para proporcionar el compuesto del título como un sólido pardo oscuro (1,5 g, 37 % de rendimiento). RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

52.2 4-[1-(Metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol

4-[1-(Metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 1-{5-hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}etan-1-ona (0,6 g, 211 mmol) según el Método general 12 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,56 g, 84 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 2,14 min, $[M+H]^+$ = 314. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

52.3 4-Bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-5-ol (0,56 g, 1,78 mmol) según el Método general 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,77 g, 94 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,46 min, $[M+H]^+$ = 393.

52.4 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (0,77 g, 1,68 mmol) según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10-30 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,78 g, 85 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 2,65 min, $[M+Na]^+$ = 567.

52.5 4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-3-[4-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (0,78 g, 1,43 mmol) según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20-60 % de acetato de etilo:heptanos para obtener un sólido de color amarillo que se lavó con DCM:heptanos (1:9 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título como un blanquecino (0,21 g, 43 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,01 min, $[M+H]^+$ = 345. RMN ^{1}H (500 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm: 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

Ejemplo 53: Compuesto 53 [4-(hidroxiamino)-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

53.1 3-Metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-Metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (3,05 g, 13,72 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,01 g, 71 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,49 min, $[M+H]^+$ = 204. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,39 (s, 3H).

53.2 5-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,5 g, 7,19 mmol) según el Método general 3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,25 g, 71 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,45 min, $[M+H]^+$ = 232. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,68 (s, 1H), 7,86-7,71 (m, 2H), 7,03-6,90 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 3H).

53.3 3-(4-Metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(4-Metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1- metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (1,25 g, 5,11 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (>99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,45 min, $[M+H]^+$ = 218. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

53.4 4-Bromo-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol (1,5 g, 5,15 mmol) según el Método general 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,6 g, 60 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,94 min, $[M+H]^+$ = 298.

53.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,5 g, 3,03 mmol) según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,95 g, 16 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 2,36 min, $[M+Na]^+$ = 472.

53.6 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (0,95 g, 2,11 mmol) según el Método general 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,05 g, 10 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,51 min, $[M+H]^+$ = 250. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,13-7,92 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,10-6,93 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 54: Compuesto 54 [3-(3-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

54.1 3-(3-Clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(3-Clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanoato (5 g, 22,06 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (3,66 g, 79 % de rendimiento) LC-MS: t_R = 1,61 min, $[M+H]^+$ = 208. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,15 (s, 1H), 7,72 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = *7,8* Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34-7,19 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,57 (s, 3H).

54.2 3-(3-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(3-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(3-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol (3,6 g, 17,06 mmol) según el Método general 3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,35 g, 86 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,65 min, $[M+H]^+$ = 236. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,69 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06-7,91 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,43 (dd, *J* = 3,7, 1,6 Hz, 2H), 3,59 (s, 3H).

54.3 3-(3-Clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(3-Clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(3-clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (4,35 g, 18,38 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (>99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,66 min, $[M+H]^+$ = 222. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,60 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

54.4 4-Bromo-3-(3-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(3-Clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(3-clorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol (4,0 g, 15,9 mmol) según el Método general 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (3,9 g, 82 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,17 min, $[M+H]^+$ = 302.

54.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3 -(3 -clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(3-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (3,9 g, 13,23 mmol) según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,5 g, 45 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,60 min, $[M+Na]^+$ = 476.

54.6 3-(3-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(3-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-clorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (3,5 g, 7,71 mmol) según el Método general 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,9 g, 46 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,7 min, $[M+H]^+$ = 253. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dt, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,59-7,40 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

Ejemplo 55: Compuesto 55 [4-(hidroxiamino)-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

55.1 3-(2-Metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo

3-(2-Metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo se sintetizó a partir de 1-(2-metoxifenil)etan-1-ona (7 g, 46,61 mmol) según el Método general 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8,6 g, 76 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,83 min, $[M+H]^+$ = 222.

55.2 5-(2-Metoxifenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona

5-(2-Metoxifenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona se sintetizó a partir de 3-(2-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (5 g, 21,15 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (4,77 g, 99 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,34 min, $[M+H]^+$ = 204,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,80 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

55.3 5-(2-Metoxifenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-(2-Metoxifenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 5-(2-metoxifenil)-2-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona (4,77 g, 21,25 mmol) según el Método general 3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,49 g, 61 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,32 min, $[M+H]^+$ = 232,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,40 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (s, 3H).

55.4 3-(2-Metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-(2-metoxifenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (3,49 g, 13,07 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (>99,9 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,37 min, $[M+H]^+$ = 218,95.

55.5 4-Bromo-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol (3,98 g, 13,84 mmol) según el Método general 6 (4,3 g, 57 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,88 min, $[M+H]^+$ = 298.

55.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,97 g, 36 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,22 min, $[M+H]^+$ = 450.

55.7 4-(Hidroxiamino)-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,97 g, 3,2 mmol) según el Método general 9 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,48 g, 45 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,37 min, $[M+H]^+$ = 250. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

Ejemplo 56: Compuesto 56 [4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

56.1 3-Oxo-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de metilo

3-Oxo-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[2-(trifluorometoxi)fenil]etan-1-ona y carbonato de dimetilo según el Método general 1 y se cromatografió por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (2:98 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (6,2 g, 48 % de rendimiento) que se usó directamente en la síntesis de la correspondiente pirazolona.

56.2 1-Metil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

A una solución agitada de sulfato de metildiazanodiio (9,75 g, 0,069 mol) en etanol (100 ml) se añadió trietilamina (9,2 ml, 0,092 mol) seguido de una solución de 3-oxo-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de metilo (12 g, 0,0458 mol) en etanol 920 ml. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas, tras lo cual TLC mostró consumo completo del material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla de reacción se extrajo en acetato de etilo (2 x 150 ml) y se lavó con agua (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el producto, que se cromatografió por cromatografía en columna eluyendo con 2 % de acetona:DCM (7,7 g, 78 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 11,11 (s, 1H), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 5,80 (s, 1H), 3,60 (s, 3H).

56.3 5-Hidroxi-1-metil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 3 y se usó directamente en la reducción según el Método general 5 (5,1 g, 60 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,89 min, $[M+H]^+$ = 287.

56.4 1,4-Dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5. El método se desvió del Método general 5 durante el procesamiento porque se añadió agua al sólido formado, la suspensión se basificó mediante la adición de bicarbonato sódico, y la pirazolona se extrajo en acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto que se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:9 vol:vol) para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (1,1 g, 53 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10,19 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,42 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,79 (s, 3H).

56.5 4-Bromo-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (2,4 g, 99 % de rendimiento).

56.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-

pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10 % de acetato de etilo:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma (1,9 g, 56 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,55-1,48 (m, 18H).

56.7 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (3:2 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,60 g, 52 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,30 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 6,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

Ejemplo 57: Compuesto 57 [3-(2,3-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

57.1 3-(2,3-Diclorofenil)-3-oxopropanoato de etilo

A una solución agitada de di-*iso*-propilamina (8,7 g, 0,086 mol) en THF (100 ml) enfriada a -78 °C se añadió n-BuLi (49,2 ml de una solución 1,6 M en hexanos, 0,079 mol). La agitación se continuó durante 30 minutos tras lo cual, se añadió gota a gota acetato de etilo destilado recientemente (6,94 g, 0,079 mol) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos tras lo cual se añadió cloruro de 2,3-diclorobenzoílo (15 g, 0,072 mol) como una solución en THF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó de -65 a -70 °C durante 30 minutos y después se terminó tras adición de solución 1 N de HCl (hasta acidez). La mezcla bifásica resultante se dejó calentar a una temperatura de aproximadamente 25 °C antes de diluirse con acetato de etilo (250 ml) y la capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el beta-cetoéster que se usó directamente en la siguiente etapa.

57.2 3-(2,3-Diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

A una solución de sulfato de metildiazanodiio (14,7 g, 0,103 mol) en etanol (90 ml) y trietilamina (19,2 ml, 0,138 mol) se añadió 3-(2,3-diclorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (18 g, 0,069 mol) como una solución en etanol (90 ml) a una temperatura de aproximadamente 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas, tras lo cual TLC mostró consumo completo del material de partida. El disolvente se retiró a presión reducida y la suspensión resultante se añadió a agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el producto ciclado, que se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20-25 % de acetato de etilo:hexano (5,6 g, 33,4 % de rendimiento) RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 11,13 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,59 (s, 3H).

57.3 3-(2,3-Diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(2,3-Diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(2,3-diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 3. El método se desvió del Método general 3 durante el procesamiento porque la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto deseado, que se trituró con pentano (2 x 100 ml) para proporcionar un sólido de color amarillo (4,4 g, 78,9 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9,56 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).

57.4 3-(2,3-Diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2,3-Diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir del correspondiente aldehído según el Método general 5. El método se desvió del Método general 5 durante el procesamiento porque se añadió agua (50 ml) al sólido formado, la suspensión se basificó mediante la adición de bicarbonato sódico, y la pirazolona se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto que se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 8-10 % de acetato de etilo:hexano para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (3,3 g, 74 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10,53 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,72 (s, 3H).

57.5 4-Bromo-3-(2,3-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2,3-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2,3-diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (0,1 g, 98 % de rendimiento).

57.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2,3-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2,3 -diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(2,3-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7-10 % de acetato de etilo:heptanos, (0,12 g, 82 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7,85-7,76 (m, 1H), 7,61-7,42 (m, 1H), 7,27-7,08 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,49-1,37 (m, 18H), 1,36 (s, 3H).

57.7 3-(2,3-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2,3-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2,3-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se trituró en DCM:pentano (1:100 vol:vol) para proporcionar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (0,7 g, 53 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7,90-7,81 (m, 2H), 7,76 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Ejemplo 58: Compuesto 58 [3-(2,4-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

58.1 3-(2,4-Diclorofenil)-3-oxopropanoato de metilo

3-(2,4-Diclorofenil)-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de la correspondiente acetofenona y carbonato de dimetilo según el Método general 1 y se trituró usando DCM:pentano (1:4 vol:vol) para proporcionar el éster deseado en forma de un sólido de color amarillo (15 g, >99,9 de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

58.2 3-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

A la suspensión de sulfato de metil hidrazina (8,4 g, 59,5 mmol) en etanol (80 ml) se añadió trietilamina (8,0 g, 79,33 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 10 minutos antes de añadirse 3-(2,4-diclorofenil)-3-oxopropanoato de metilo (10 g, 39,66 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 25 °C y se concentró a presión reducida. El producto se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 25 % de acetato de etilo:hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7 g, 72 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 11,15 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,57 (d, *J* = 20,0 Hz, 3H).

58.3 3-(2,4-Diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(2,4-Diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 3. El método se desvía del Método general 3 en el procesamiento. La reacción se extrajo en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,0 g,75 % de rendimiento).

58.4 3-(2,4-Diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2,4-Diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5. El método se desvió del Método general 5 durante el procesamiento porque se añadió agua (50 ml) al sólido formado, la suspensión se basificó mediante la adición de bicarbonato sódico, y la pirazolona se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (4,5 g, 68 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10,28 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,49-7,38 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,74 (s, 3H).

58.5 4-Bromo-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (4,0 g, 98 % de rendimiento).

58.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-

5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 10 % de acetato de etilo en hexano. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo (2,5 g 43 % de rendimiento) y se recogió en la síntesis de 3-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona sin análisis adicional.

58.7 3-(2,4-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2,4-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2,4-diclorofenil)-1,4-dimetil -4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano (3:2 vol:vol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,38 g, 53 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,06 (s, 3H).

Ejemplo 59: Compuesto 59 [4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-(trifluorometoxi) fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

59.1 3-Oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de metilo

3-Oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de metilo se sintetizó a partir de la correspondiente acetofenona y carbonato de dimetilo según el Método general 1 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (6,3 g, 33 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8,11-8,06 (m, 2H), 7,57-7,50 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

59.2 1-Metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

A una solución de 3-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoato de metilo (6,1 g, 23,27 mmol) en etanol (60 ml) se añadieron secuencialmente sulfato de metildiazanodiio (4,96 g, 34,9 mmol) y trietilamina (6,49 ml, 46,53 mmol) y la reacción resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el compuesto deseado se aisló por cromatografía usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3 % de acetona en DCM para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,9 g, 81 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 11,09 (s, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,56 (s, 3H).

59.3 5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 3. El método se desvió del Método general 3 durante el procesamiento porque el precipitado amarillo naranja formado mediante la adición de agua se disolvió en acetato de etilo, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato sódico, filtró y concentró a presión reducida. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo triturando con DCM:pentano (1:1 vol:vol) (3,3 g, 74 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9,71 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,60 (s, 3H).

59.4 1,4-Dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5. El método se desvió del Método general 5 durante el procesamiento porque se añadió agua (30 ml) al sólido formado, la suspensión se basificó mediante la adición de bicarbonato sódico, y la pirazolona se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, filtraron y concentraron a presión reducida. El sólido resultante se trituró con n-pentano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,7 g, 64 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 10,23 (s, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,01 (d, *J* = 15,4 Hz, 3H).

59.5 4-Bromo-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4- dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa sin análisis adicional (0,7 g, 98 % de rendimiento).

59.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-

pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente bromuro

según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7-10 % de acetato de etilo:hexanos para proporcionar un sólido blanquecino (0,7 g, 70 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8,25 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

59.7 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se cromatografió por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,03 g, 7 % de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8,17 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 6,55 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo 60: Compuesto 60 [4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

60.1 2-Metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona

2-Metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona se sintetizó a partir de 3-oxo-3-[2-(trifluorometil)fenil]propanoato de metilo según el Método general 2. Una vez se consumió el material de partida, la mezcla de reacción se dejó enfriar a una temperatura de aproximadamente 25 °C y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo:heptanos (1:3 vol:vol), seguido de acetato de etilo para proporcionar un sólido de color blanco por filtración. El filtrado se redujo a presión reducida y se trituró con acetato de etilo para proporcionar sólido blanco adicional y el proceso se repitió una vez más. Los sólidos se combinaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,94 g, 19 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,58 min, $[M+H]^+$ = 243. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66-7,63 (m, 2H), 7,52 (dt, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,56 (s, 3H).

60.2 2-Metil-3-oxo-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

2-Metil-3-oxo-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 2- metil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-3-ona según el Método general 3. Una vez completa, la mezcla de reacción se enfrió y diluyó con agua (10 ml). Se dejó en reposo a una temperatura de aproximadamente 25 °C durante 41 horas. El producto se extrajo en éter dietílico (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite se cromatografió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,23 g, 17 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,53 min, $[M+H]^+$ = 271. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,45 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73-7,58 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,56 (s, 3H).

60.3 1,4-Dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 2-metil-3-oxo-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (0,27 g, 88 % de rendimiento, conteniendo 30 % p/p de ácido acético). LC-MS: t_R = 1,54 min, $[M+H]^+$ = 257. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,77 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 1,65 (s, 3H).

60.4 4-Bromo-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la siguiente etapa suponiendo 100 % de rendimiento. LC-MS: t_R = 1,39 min, $[M+H]^+$ = 335/337.

60.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5- dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se cromatografió por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptanos) para proporcionar el producto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,12 g, 24 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 2,40 min, $[M+Na]^+$ = 510.

60.6 4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[2-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. El residuo se re-disolvió en DCM (20 ml) y se lavó con agua desionizada (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa de DCM se aisló, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (0,05 g, 63 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,67 min, $[M+H]^+$ = 288. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,17 (s, 3H).

Ejemplo 62: Compuesto 62 [3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

62.1 3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo

3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo se sintetizó a partir de 1-(2,4-difluorofenil)etan-1-ona según el Método general 1, y se cromatografió por cromatografía en columna eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en heptanos (7,5 g, 56 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,36 min, $[M+H]^+$ = 254,95. RMN ^{1}H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,92 (m, *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 6,74-6,59 (m, 2H), 4,13 (m, *J* = 16,6, 7,1 Hz, 4H), 3,97 (s, 2H), 1,48 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

62.2 3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo y metil hidrazina según el Método general 2 (6,9 g, 83 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,63 min, $[M+H]^+$ = 236,95. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,93 (dd, *J* = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 6,72 (td, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

62.3 3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 3. El método se desvió del Método general 3 durante el procesamiento porque no se observó precipitación. La pirazolona se extrajo de la capa acuosa usando éter dietílico (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado (4,52 g, 50 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,08 min, $[M+H]^+$ = 264,95. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,61 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,4, 6,8 Hz, 1H), 6,74-6,69 (m, 2H), 4,05 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

62.4 3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente aldehído según el Método general 5 (4,5 g, 91 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,02 min, $[M+H]^+$ = 250,90. RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,72 (dd, *J* = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 6,71 (td, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 3H).

62.5 4-Bromo-3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 6 que se usó directamente en la reacción de desplazamiento según el Método general 8 (2,9 g, >99,9 de rendimiento).

62,6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente bromuro según el Método general 8 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (0,94 g, 24 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,58 min, $[M+H]^+$ = 504,20.

62.7 3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(2-Etoxi-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20-100 % de acetato de etilo en heptanos (0,19 g, 33 % de rendimiento). LC-MS t_R = 1,11 min, [M+H] = 282,00. RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,73 (dd, *J* = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (td, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (s, 3H).

Ejemplo 64: Compuesto 64 [3-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

64.1 3-(4-Fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente beta-cetoéster y metil hidrazina según el Método general 2 (4,85 g, 99 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 0,98, $[M+H]^+$ = 192,90. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 11,01 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,7, 5,7 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 3,55 (s, 3H).

64.2 4-Acetil-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Acetil-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 11 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna eluyendo con 50-100 % de acetato de etilo en heptanos (1,23 g, 35 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,10, $[M+H]^+$ = 234,90. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,61-7,56 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H).

64.3 3-(4-Fluorofenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Fluorofenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-acetil-3-(4-fluorofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 12 (1,09 g, 64 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,20, $[M+H]^+$ = 263,95.

64.4 4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-fluorofenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de la correspondiente oxima según el Método general 6 (1,40 g, >99,9 de rendimiento) que se usó directamente en la reacción de desplazamiento según el Método general 8.

64.5 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-fluorofenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-fluorofenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir del correspondiente bromuro según el Método general 8 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna usando 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (0,65 g, 30 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,59, $[M+H]^+$ = 517,15.

64.6 3-(4-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-fluorofenil)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (0,14 g, 39 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,17 g, $[M+H]^+$ = 294,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,00-7,91 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

Ejemplo 67: Compuesto 67 [4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-{4-[(trifluorometil)sulfanil]fenil}-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (0,65 g, 56 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,29 min, $[M+H]^+$ = 320,00. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,21-8,13 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 69: Compuesto 69 [3-(3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona]

69.1 3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo en heptanos (5,69 g, 68 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,39 min, $[M+H]^+$ = 314,80. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,53 (s, 2H), 8,44 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

69.2 3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo según el Método general 2 (5,58 g, 95 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,36 min, $[M+H]^+$ = 310,90. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,31 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,61 (s, 3H).

69.3 3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 (6,42 g, 97 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,32 min, $[M+H]^+$ = 338,90. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,78 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 3,67 (s, 3H).

69.4 3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (5,57 g, 72 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,37 min, $[M+H]^+$ = 324,95. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,14 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,04 (s, 3H).

69.5 3-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-4-bromo-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-4-bromo-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 6 (6 g, 79 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,54 min, $[M+H]^+$ = 404,85.

69.6 3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-4-bromo-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (4,15 g, 68 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,69 min, $[M+H]^+$ = 578,20.

69.7 3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3,5-*bis*(Trifluorometil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-*bis*(trifluorometil)fenil]-4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 con el producto cromatografiándose por cromatografía en columna eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo en heptanos (1,2 g, 48 % de rendimiento). LC-MS: t_R = 1,40 min, $[M+H]^+$ = 356,00. RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,58 (s, 2H), 8,21 (s a, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 70: Compuesto 70 [3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

70.1 1-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona

1-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)etan-1-ona según el Método general 14 (7,94 g, 58 %). LC-MS t_R = 1,32 min, $[M+H]^+$ = 200,85.

70.2 3-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo

3-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo se sintetizó a partir de 1-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1 con el producto purificándose usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-35 % de acetato de etilo en heptanos (3,78 g, 28 %). LC-MS t_R = 1,36 min, $[M+H]^+$ = 272,90.

70.3 3-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

A una solución de 3-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de etilo (3,78 g, 13,86 mmol) en etanol (10 ml) se añadió sulfato de metilhidrazina (3 g, 20,79 mmol) como una solución en etanol (10 ml) y N,N-dietiletanamina (3,87 ml, 27,72 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C hasta observar consumo completo del material de partida monitorizado por LC-MS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida con el sólido resultante disolviéndose en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (3 g, 68 %). LC-MS t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 254,90.

70.4 3-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 (3,38 g, 66 %). LC-MS t_R = 1,19 min, $[M+H]^+$ = 282,85; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,74 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

70.5 3-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-[3-Cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (3,55 g, 54 %). LC-MS t_R = 1,14 min, $[M+H]^+$ = 268,90; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

70.6 4-Bromo-3-(3-cloro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(3-cloro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3-cloro-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la reacción de desplazamiento según el Método general 8 (2,26 g, 100 %).

70.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-cloro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5 -ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-cloro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(3-cloro-4-metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 con el producto purificándose usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 20-100 % de acetato de etilo en heptanos (0,46 g, 8 %). LC-MS t_R = 1,39 min, $[M+H]^+$ = 538,10.

70.8 *N*-[3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo

N-[3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-hidroxicarbamato de *terc*-butilo se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-cloro-4- metanosulfinilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10 (0,29 g, 75 %). LC-MS t_R = 1,21 min, $[M+H]^+$ = 454,00.

70.9 3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de N-[3-(3-cloro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]-N-hidroxicarbamato de *terc*-butilo según el Método general 9 con el producto purificándose usando HPLC preparativa ácida (5 mg, 7 %). LC-MS t_R = 1,08 min, $[M+H]^+$ = 331,95; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 77: Compuesto 77 [4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

77.1 1-[3-Metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona

1-[3-Metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-(4-fluoro-3metoxifenil)etan-1-ona según el Método general 14 (10,5 g, 87 %). LC-MS t_R = 1,21 min, $[M+H]^+$ = 197; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6)* δ 7,62 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

77.2 3-[3-Metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[3-Metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-65 % de acetato de etilo en heptanos (9,7 g, 54 %). LC-MS t_R = 1,23 min, $[M+H]^+$ = 255; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,61 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,45 (m, 3H).

77.3 3-[3-Metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

A una suspensión de sulfato de metilhidrazina (4,8 g, 33,9 mmol) en etanol (40 ml) se añadió trietilamina (4,73 ml, 33,9 mmol) gota a gota. Se añadió 3-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo (9,7 g, 28,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura

ambiente y se concentró a presión reducida. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-30 % de metanol en acetato de etilo (3,18 g, 30 %). LC-MS t_R = 1,12 min, $[M+H]^+$ = 251; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,29 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,39 (m, 4H).

77.4 5-Hidroxi-3-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-3-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 4 (2,71 g, 85 %). LC-MS t_R = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 279; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,74 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

77.5 3-[3-Metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-[3-Metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-3-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (1,86 g, 91 %). LC-MS t_R = 1,04 min, $[M+H]^+$ = 265; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,15 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

77.6 4-Bromo-3-(4-metanosulfinil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-metanosulfinil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3-metoxi-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (2,02 g, 99 %). LC-MS t_R = 1,06 min, $[M+H]^+$ = 359.

77.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-metanosulfinil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 (2,65 g, 57 %). LC-MS t_R = 1,33 min, $[M+H]^+$ = 512.

77.8 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 30-100 % de acetato de etilo en heptanos (0,73 g, 36 %). LC-MS t_R = 1,37 min, $[M+Na]^+$ = 550; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,05 - 7,83 (m, 2H), 7,73 - 7,46 (m, 1H), 4,04 - 4,02 (m, 3H), 3,36 - 3,35 (m, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 3H), 1,59 - 1,46 (m, 9H), 1,42 - 1,34 (m, 3H), 1,28 - 1,20 (m, 9H).

77.9 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfonil-3 -metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. El producto se purificó usando HPLC preparativa ácida (0,10 g, 24 %). LC-MS t_R = 0,91 min, $[M+H]^+$ = 328; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,93 - 7,89 (m, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 1H), 6,62 - 6,57 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 78: Compuesto 78 [4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

78.1 1-[4-(Propan-2-ilsulfanil)fenil]etan-1-ona

A una solución de 1-(4-clorofenil)etan-1-ona (7 g, 45,28 mmol) en DMF (60 ml) se añadió propano-2-tiolato sódico (4,89 g, 49,81 mmol) durante 20 minutos usando refrigeración de agua en hielo. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 17 horas adicionales antes de la adición de agua desionizada (100 ml). El producto se extrajo en éter dietílico (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (8,57 g, 94 %). LC-MS t_R = 1,37 min, $[M+H]^+$ = 195; RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,40 - 7,31 (m, 2H), 3,55 (sept., J = 6,7 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

78.2 3-Oxo-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]propanoato de metilo

3-Oxo-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]propanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en 0-75 % de acetato

de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (9,88 g, 87 %). LC-MS t_R = 1,36 min, $[M+H]^+$ = 252,95; RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,90 - 7,76 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,57 (sept., J = 6,7 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

78.3 1-Metil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

1-Metil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-oxo-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]propanoato de metilo según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (7,02 g, 71 %). LC-MS t_R = 1,21 min, $[M+H]^+$ = 248,95; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,04 (s, 1H), 7,67 - 7,55 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,45 (tt, J = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

78.4 5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 3. 17 horas tras la adición de agua desionizada, se añadió éter dietílico (40 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido amarillo fino resultante se recogió por filtración. La capa de éter dietílico se aisló y la capa acuosa se re-extrajo dos veces con éter dietílico (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (3 x 40 ml). El sólido se añadió a la solución orgánica junto con 30 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (7,14 g, 85 %). %). LC-MS t_R = 1,23 min, $[M+H]^+$ = 276,95; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,71 (s, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,57 (sept., J = 2,2 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

78.5 1,4-Dimetil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (7,73 g, 99 %). LC-MS t_R = 1,18 min, $[M+H]^+$ = 262,95; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,48 - 3,44 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

78.6 4-Bromo-1,4-dimetil-3-[3-(propano-2-sulfinil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-1,4-dimetil-3-[3-(propano-2-sulfinil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[4-(propan-2-ilsulfanil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 y se usó directamente en la síntesis de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfinil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona. LC-MS t_R = 1,37 min, $[M+H]^+$ = 357/359.

78.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfinil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfinil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-1,4-dimetil-3-[3-(propano-2-sulfinil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pegajoso (12,3 g, 80 %). LC-MS t_R = 1,37 min, $[M+H]^+$ = 510.

78.8 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfinil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10-80 % de acetato de etilo: heptanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (5,93 g, 42 %). LC-MS t_R = 1,45 min, $[M+H]^+$ = 548.

78.9 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. Al aceite naranja en bruto se añadió heptano (50 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida tras lo cual se formó un sólido de color naranja. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y heptanos (10 ml) para producir un sólido de color naranja que se agitó a 30 °C durante 1 hora en acetato de etilo:heptanos (20 ml; 1:1 v:v). El sólido naranja claro resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (2,21 g, 60 %). LC-MS t_R =

3,08 min, $[M+H]^+$ = 326; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,33 - 8,24 (m, 2H), 7,98 - 7,87 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,46 (sept., J = 6,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,21 - 1,17 (m, 6H).

Ejemplo 79: Compuesto 79 [4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

79.1 1-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona

1-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)etan-1-ona según el Método general 14 (5,30 g, 82 %). LC-MS t_R = 1,40 min, $[M+H]^+$ = 195; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,65 (s, 2H), 2,64 - 2,52 (m, 9H), 2,25 (s, 3H).

79.2 3-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato

3-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato se sintetizó a partir de 1-[3,5-dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]etan-1-ona según el Método general 1 (6,35 g, 87 %). LC-MS t_R = 1,39 min, $[M+H]^+$ = 253; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,70 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,54 (s, 6H), 2,26 (s, 3H).

79.3 3-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5 -ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato según el Método general 2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió HCl 1 N (50 ml) y el sólido resultante se filtró y se lavó con agua (25 ml) (9,20 g, 96 %). LC-MS t_R = 1,20 min, $[M-H]^-$ = 246,95; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,48 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,51 (s, 6H), 2,21 (s, 3H).

79.4 3-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-[3,5-dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 (6,10 g, 70 %). LC-MS t_R = 1,27 min, $[M+H]^+$ = 277; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,71 (s, 1H), 7,61 - 7,46 (m, 2H), 3,60 - 3,59 (m, 3H), 2,53 (s, 6H), 2,41 (s, 1H), 2,24 (s, 3H).

79.5 3-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-[3,5-Dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[3,5-dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-30 % de metanol en acetato de etilo (1,25 g, 32 %). LC-MS t_R = 1,18 min, $[M+H]^+$ = 263; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,36 (s, 2H), 3,62 - 3,44 (m, 3H), 2,54 - 2,51 (m, 6H), 2,23 - 2,20 (m, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 3H), 1,91 (s, 1H).

79.6 4-Bromo-3-(4-metanosulfinil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-metanosulfinil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[3,5-dimetil-4-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (4,14 g, 99 %). LC-MS t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 358.

79.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-metanosulfinil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en heptanos (0,27 g, 21 %). LC-MS t_R = 1,35 min, $[M+H]^+$ = 510; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,02 - 7,82 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,57 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 1,61 - 1,51 (m, 9H), 1,35-1,19 (m, 9H).

79.8 *N*-Hidroxi-*N*-[3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4- il]carbamato de *terc*-butilo

N-Hidroxi-*N*-[3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4- il]carbamato de *terc*-butilo se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-metanosulfinil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 10 (0,29 g, 76 %). LC-MS t_R = 1,16 min, $[M+Na]^+$ = 448; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,72 - 7,61 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,26 - 3,22 (m, 4H), 2,68 - 2,66 (m, 6H), 1,55 (s, 3H), 1,27 - 1,21 (m, 9H).

79.9 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de N-hidroxi-N-[3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de *terc*-butilo según el Método general 9. El producto se purificó usando HPLC preparativa ácida para producir el compuesto diana (0,06 g, 49 %). LC-MS t_R = 1,01 min, $[M+H]^+$ = 326; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,87 (s, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 6,61 - 6,51 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,68 (s, 6H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo 86: Compuesto 86 [3-[4-(Etanosulfonil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

86.1 1-[4-(Etilsulfanil)fenil]etan-1-ona

1-[4-(Etilsulfanil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-(4-clorofenil)etan-1-ona según el Método general 14 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (8,27 g, 78 %). LC-MS t_R = 1,29 min, $[M+H]^+$ = 181; RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 3,02 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,37 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

86.2 3-[4-(Etilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[4-(Etilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[4-(etilsulfanil)fenil]etan-1-ona (8,27 g, 35,3 mmol) según el Método general 1 para proporcionar el compuesto del título como un polvo pardo (7,86 g, 90 %). LC-MS t_R = 1,29 min, $[M+H]^+$ = 239; RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,86 - 7,81 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,02 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

86.3 3-[4-(Etilsulfanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

3-[4-(Etilsulfanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[4-(etilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo (5,0 g, 19,5 mmol) según el Método general 2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanquecino (2,76 g, 60 %). LC-MS t_R = 1,13 min, $[M+H]^+$ = 235; RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) *δ* 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,98 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

86.4 3-[4-(Etilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-[4-(Etilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-[4-(etilsulfanil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol (2,76 g, 11,8 mmol) según el Método general 3 para proporcionar el compuesto del título como un polvo naranja (2,93 g, 95 %). LC-MS t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 261; RMN ^{1}H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9,77 (s, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 2H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,00 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

86.5 3-[4-(Etilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-[4-(Etilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[4-(etilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (2,96 g, 11,3 mmol) según el Método general 5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color crema (2,65 g, 95 %). LC-MS t_R = 1,12 min, $[M+H]^+$ = 249; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 6,5 Hz, 3H), 2,98 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,78 - 1,74 (m, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

86.6 4-Bromo-3-[4-(etanosulfinil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-[4-(etanosulfinil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-[4-(etilsulfanil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (2,29 g, 9,2 mmol) según el Método general 6 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (2,95 g, 93 %). LC-MS t_R = 1,10 min, $[M+H]^+$ = 343/345; RMN ^{1}H (500 MHz, Cloroformo-d) δ 8,12 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,02 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

86.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-(etilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(terc-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-(etilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-[4-(etanosulfinil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (3,0 g, 7,4 mmol) según el Método general 8 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 25 - 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (1,69 g, 36 %). LC-MS t_R = 1,34 min, $[M+Na]^+$ = 518.

86.8 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-(etanosulfonil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-(etanosulfonil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-(etilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,69 g, 2,4 mmol) según el Método general 10 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 25 - 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,39 g, 90 %). LC-MS t_R = 1,43 min, $[M+Na]^+$ = 534.

86.9 3-[4-(Etanosulfonil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-[4-(Etanosulfonil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-(etanosulfonil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,3 g, 1,9 mmol) según el Método general 9 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 - 100 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (423 mg, 71 %). LC-MS t_R = 0,99 min, $[M+H]^+$ = 312; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,39 - 8,20 (m, 2H), 8,01 - 7,90 (m, 2H), 7,72 - 7,63 (m, 1H), 6,67 - 6,53 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 5H), 1,25 (s, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 91: Compuesto 91 [3-(4-*terc*-Butilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

91.1 3-(4-*terc*-Butilfenil)-3-oxopropanoato de metilo

3-(4-*terc*-Butilfenil)-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-(4-*terc*-butilfenil)etan-1-ona según el Método general 1 (6,38 g, 89 %). LC-MS t_R = 1,41 min, $[M+H]^+$ = 235; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,96 - 7,83 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 4,23 - 4,08 (m, 2H), 3,67 - 3,61 (m, 3H), 1,31- 1,29 (m, 9H).

91.2 3-(4-*terc*-Butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(4-*terc*-Butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(4-*terc*-butilfenil)-3-oxopropanoato de metilo según el Método general 2. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20-100 % de acetato de etilo en heptanos (4,51 g, 77 %). LC-MS t_R = 1,25 min, $[M+H]^+$ = 231; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,67 - 7,54 (m, 2H), 7,47 - 7,30 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

91.3 3-(4-*terc*-Butilfenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(4-*terc*-Butilfenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(4-*terc*-butilfenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 3. El producto se extrajo en DCM (3 x 25 ml), se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró a presión reducida (5,02 g, 89 %). LC-MS t_R = 1,28 min, $[M+H]^+$ = 259; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,71 (s, 1H), 7,78 - 7,61 (m, 2H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

91.4 3-(4-*terc*-Butilfenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol

3-(4-*terc*-Butilfenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-(4-*terc*-butilfenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (8,30 g, 89 %). LC-MS t_R = 1,22 min, $[M+H]^+$ = 245; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,17 (s, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

91.5 4-Bromo-3-(4-*terc*-butilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-*terc*-butilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-*terc*-butilfenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (5,42 g, 97 %). LC-MS t_R = 1,59 min, $[M+H]^+$ = 324.

91.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-*terc*-butilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(4-*terc*-butilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-*terc*-butilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8. El producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo en heptanos (2,4 g, 32 %). LC-MS t_R = 1,80 min, $[M+Na]^+$ = 498; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,16 - 8,02 (m, 1H), 7,73 - 7,32 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,57 - 1,48 (m, 9H), 1,33 - 1,19 (m, 21H).

91.7 3-(4-*terc*-Butilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-*terc*-Butilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino-3-(4-*terc*-butilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9. El producto se purificó triturando en acetato de etilo: heptanos (1:4, v:v) para producir el compuesto diana (1,05 g, 80 %). LC-MS t_R = 1,30 min, $[M+H]^+$ = 276; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,06 - 7,90 (m, 2H), 7,54 - 7,34 (m, 3H), 6,17 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,23 (s, 3H).

Ejemplo 97: Compuesto 97 [4-(Hidroxiamino)-3-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

97.1 1-[4-(Metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona

1-[4-(Metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona se sintetizó a partir de 1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona según el Método general 14 (12,25 g, 71 %). LC-MS t_R = 1,33 min, $[M+H]^+$ = 234,90.

97.2 3-[4-(Metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo

3-[4-(Metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]etan-1-ona según el Método general y el producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-25 % de acetato de etilo en heptanos (8,5 g, 46 %). LC-MS t_R = 1,34 min, $[M+H]^+$ = 292,90.

97.3 1-Metil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1-Metil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo según el Método general 2 y el producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-10 % de metanol en DCM (6,6 g, 70 %). LC-MS t_R = 1,22 min, $[M+H]^+$ = 288,95

97.4 5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

5-Hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 1-metil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 4 (7,48 g, 97 %). LC-MS t_R = 1,25 min, $[M+H]^+$ = 316,90; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,80 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

97.5 1,4-Dimetil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol

1,4-Dimetil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-1-metil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (10,12 g, 79 %). LC-MS t_R = 1,21 min, $[M+H]^+$ = 302,90.

97.6 4-Bromo-3-[4-metanosulfinil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-[4-metanosulfinil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 1,4-dimetil-3-[4-(metilsulfanil)-3-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 que se usó directamente en la reacción de desplazamiento según el Método general 8 (6,71 g, 100 %).

97.7 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-metanosulfinil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-metanosulfinil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-[4-metanosulfinil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y el producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20-70 % de acetato de etilo en heptanos (1,36 g, 23 %). LC-MS t_R = 1,44 min, $[M+H]^+$ = 550,2.

97.8 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4- dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

A una solución de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-metanosulfinil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona (1,75 g, 2,9 mmol) en DCM (10 ml) se añadió una solución de mCPBA (70 %, 2,86 g, 11,59 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta observar consumo completo del material de partida monitorizado por LC-MS. La mezcla se lavó con NaOH 1 M (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (1,76 g, 89 %). LC-MS t_R = 1,51 min, $[M+H]^+$ = 587,95.

97.9 4-(Hidroxiamino)-3-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-[4-metanosulfonil-3 -(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y el producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 35-90 % de acetato de etilo en heptanos (0,25 g, 22 %). LC-MS t_R = 3,44 min, $[M+H]^+$ = 365,95; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d,

J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo 104: Compuesto 104 [3-(3,4-Dimetanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

104.1 *N*-Hidroxi-*N*-{3-[4-metanosulfonil-3-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}carbamato *terc*-butilo

N-Hidroxi-*N*-{3-[4-metanosulfonil-3-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}carbamato *terc*-butilo se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 16 (0,43 g, 71 %). LC-MS t_R = 1,19 min, $[M+H]^+$ = 465,95.

104.2 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3 -(3,4-dimetanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,4-dimetanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de N-hidroxi-N-{3-[4-metanosulfonil-3-(metilsulfanil)fenil]-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}carbamato *terc*-butilo según el Método general 10 (0,23 g, 32 %). LC-MS t_R = 1,43 min, $[M+H]^+$ = 597,90.

104.3 3-(3,4-Dimetanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(3,4-Dimetanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-3-(3,4-dimetanosulfonilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 (27 mg, 18 %). LC-MS t_R = 1,01 min, $[M+H]^+$ = 375,90; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,58 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,50 (d, *J* = 4,3 Hz, 6H), 3,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo 107: Compuesto 107 [4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

107.1 3-(4-Metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo

3-(4-Metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-(4-metoxifenil)etan-1-ona según el Método general 1 (10,18 g, 87 %). LC-MS t_R = 1,13 min, $[M+H]^+$ = 209.

107.2 3-(4-Metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo según el Método general 2 y el producto se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 60-100 % de acetato de etilo en heptanos (9,5 g, 87 %). LC-MS t_R = 0,95 min, $[M+H]^+$ = 205.

107.3 4-Acetil-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Acetil-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 11 (5,73 g, 33 %). LC-MS t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 247.

107.4 4-[1-(Metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol

4-[1-(Metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 4-acetil-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 12 y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 30-80 % de acetato de etilo en heptanos (2,62 g, 41 %). LC-MS t_R = 1,17 min, $[M+H]^+$ = 276; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 3,56 (s, 3H), 1,88 (s, 3H).

107.5 4-Bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 6 (5,53 g, 99 %). LC-MS t_R = 1,43 min, $[M+H]^+$ = 354.

107.6 4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1- metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-

dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (5,31 g, 57 %). LC-MS t_R = 1,60 min, $[M+Na]^+$ = 529.

107.7 4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4- metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se purificó por HPLC preparativa ácida (0,23 g, 7 %). LC-MS t_R = 1,16 min, $[M+H]^+$ = 307; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,88 - 7,82 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

Ejemplo 108: Compuesto 108 [3-(4-Bromofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

108.1 3-(4-Bromofenil)-3-oxopropanoato de metilo

3-(4-Bromofenil)-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó a partir de 1-(4-bromofenil)etan-1-ona según el Método general 1 (15,18 g, 88 %). LC-MS t_R = 1,27 min, $[M+H]^+$ = 257.

108.2 3-(4-Bromofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Bromofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-bromofenil)-3-oxopropanoato de metilo se sintetizó según el Método general 2 (10. 4 g, 70 %). LC-MS t_R = 1,14 min, $[M+H]^+$ = 253; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,55 (s, 3H).

108.3 3-(4-Bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

3-(4-Bromofenil)-1-metil-5 -oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído se sintetizó a partir de 3-(4-bromofenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 4 (7,44 g, 82 %). LC-MS t_R = 1,14 min, $[M+H]^+$ = 281; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9,71 (s, 1H), 7,86 - 7,70 (m, 2H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 3,61 (s, 3H).

108.4 3-(4-Bromofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Bromofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-bromofenil)-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 (5,83 g, 61 %). LC-MS t_R = 1,11 min, $[M+H]^+$ = 267; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,63 - 7,42 (m, 4H), 3,49 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

108.5 4-Bromo-3-(4-bromofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-Bromo-3-(4-bromofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-bromofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 6 (0,94 g, 64 %). LC-MS t_R = 1,46 min, $[M+H]^+$ = 347.

108.6 3-(4-Bromofenil)-4-1[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Bromofenil)-4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 4-bromo-3-(4-bromofenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 8 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20-100 % de acetato de etilo en heptanos (0,42 g, 30 %). LC-MS t_R = 1,70 min, $[M+Na]^+$ = 499; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,10 - 7,95 (m, 1H), 7,83 - 7,34 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 1,67 - 1,41 (m, 9H), 1,36 - 1,12 (m, 12H).

108.7 3-(4-Bromofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

3-(4-Bromofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5 -dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de 3-(4-bromofenil)-4-1[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona según el Método general 9 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20-100 % de acetato de etilo en heptanos (0,05 g, 29 %). LC-MS t_R = 1,14 min, $[M+H]^+$ = 300; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,06 - 7,90 (m, 2H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

Ejemplo 121: Compuesto 121 [4-[4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida]

121.1 4-(4-Acetil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-(4-Acetil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-(5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 11 (0,78 g, 37 %). LC-MS

t_R = 0,98 min, $[M+H]^+$ = 324.

121.2 4-{4-[1-(Metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il}-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-{4-[1-(Metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il}-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-(4-acetil-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 12 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo en heptanos (0,10 g, 20 %). LC-MS t_R = 1,05 min, $[M+H]^+$ = 353; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7,77 - 7,76 (m, 2H), 7,74 - 7,73 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,61 (s, 6H).

121.3 4-{4-Bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il}-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-{4-Bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il}-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-{4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il}-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 6 (0,09 g, 71 %). LC-MS t_R = 1,22 min, $[M+H]^+$ = 431.

121.4 4-(4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5- dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-(4-{[(*terc*-Butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-{4-bromo-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il}-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 8 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10-80 % de acetato de etilo en heptanos (0,08 g, 47 %). LC-MS t_R = 1,35 min, $[M+Na]^+$ = 606; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,08 - 7,74 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,69 - 2,53 (m, 6H), 1,50 - 1,40 (m, 12H), 1,28 - 1,12 (m, 9H).

121.5 4-[4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-*N,N*-dimetilbenceno-1-sulfonamida

4-[4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida se sintetizó a partir de 4-(4-{[(*terc*-butoxi)carbonil]({[(*terc*-butoxi)carbonil]oxi})amino}-4-[1-metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida según el Método general 9 y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 10-60 % de acetato de etilo en heptanos (12 mg, 38 %). LC-MS t_R = 1,02 min, $[M+H]^+$ = 384; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,18 - 8,09 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,65 (s, 6H), 1,74 (s, 3H).

Ejemplo 136: Compuesto 136 [4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona]

136.1 3-[4-(Metilsulfanil)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol

A una solución de 3-[4-(metilsulfanil)fenil]-3-oxopropanoato de metilo (10 g, 44,59 mmol) en etanol (100 ml) se añadió fenilhidrazina (5,26 ml, 53,51 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas tras lo cual la mezcla de reacción se dejó enfriar a aproximadamente 25 °C durante 17 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-60 % de acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (10,6 g, 76 %). LC-MS t_R = 1,24 min, $[M+H]^+$ = 283, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11,81 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 2H), 7,79 - 7,74 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* = 7,8, 3,5 Hz, 3H), 5,99 (s, 1H).

136.2 5-Hidroxi-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído

A una solución de 3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol (1 g, 3,54 mmol) en DMF (10 ml) se añadió oxicloruro de fósforo (0,23 ml, 2,48 mmol) durante dos minutos. Después, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2,5 horas tras lo cual LC-MS mostró la formación del intermedio deseado. Después, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 6 N (15 ml) y se agitó vigorosamente durante 17 horas. El sólido pegajoso resultante se sonicó durante 1,5 horas produciendo un sólido granular que se aisló por filtración y el sólido pardo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 20-100 % de heptanos:acetato de etilo. El compuesto deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (0,25 g, 18 %). LC-MS t_R = 1,22 min, $[M+H]^+$ = 311.

136.3 4-Metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol

4-Metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol se sintetizó a partir de 5-hidroxi-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazol-4-carbaldehído según el Método general 5 y se usó directamente para continuar la síntesis. (0,23 g, 76 %), LC-MS t_R = 1,20 min, $[M+H]^+$ = 297.

136.4 *N*-Hidroxi-*N*-{4-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}carbamato de *terc*-butilo

N-Hidroxi-*N*-{4-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il}carbamato de *terc*-butilo se sintetizó a partir de 4-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-1-fenil-1*H*-pirazol-5-ol según el Método general 17 y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0-40 % de acetato de etilo: heptanos (0,1 g, 15 %). LC-MS t_R = 1,34 min, $[M+Na+H]^+$ = 450, RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,41 (s, 1H), 8,01 - 7,90 (m, 4H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

136.5 *N*-Hidroxi-*N*-[3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4-il]carbamato de *terc*-butilo

N-Hidroxi-N-[3 -(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4- il]carbamato de *terc*-butilo se sintetizó a partir de N-hidroxi-N-{4-metil-3-[4-(metilsulfanil)fenil]-5-oxo-1-fenil-4,5- dihidro-1*H*-pirazol-4-il}carbamato de *terc*-butilo según el Método general 10 (0,1 g, 78 %). LC-MS t_R = 1,16 min, $[M-BOC+H]^+$ = 360, RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-*d6*) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,62 - 7,46 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,15 (s, 3H).

136.6 4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona se sintetizó a partir de N-hidroxi-N-[3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-4- il]carbamato de *terc*-butilo según el Método general 9 y se purificó por HPLC ácida de fase inversa (0,012 g, 15 %). LC-MS t_R = 3,76 min, $[M+H]^+$ = 360, RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

4.2 Ejemplo 145: Producción de nitroxilo a partir de compuestos derivados de pirazolona según se determina mediante cuantificación de N_2O en el protocolo de cabecera

El óxido nitroso (N_2O) se produce a través de dimerización y deshidratación de HNO y es el marcador más común para la producción de nitroxilo (Fukuto y col., Chem. Res. Toxicol. 18:790-801 (2005)). El nitroxilo, sin embargo, también puede inactivarse parcialmente con oxígeno para proporcionar un producto que no produce N_2O (véase Mincione *et al.*, J. Enzyme Inhibition 13:267-284 (1998); y Scozzafava y col., J. Med. Chem. 43:3677-3687 (2000)). Usando óxido nitroso gaseoso o sal de Angeli ("AS") como estándar, las cantidades relativas de N_2O liberadas de compuestos de la divulgación se examina mediante análisis de cabecera de cromatografía de gases ("GC").

Un procedimiento para determinar las cantidades relativas de N_2O liberadas de compuestos de la divulgación es el siguiente. GC se realiza en un cromatógrafo de gases Agilent equipado con un inyector de división (10:1 de división), detector de captura microelectrónica, y una columna capilar de tamiz molecular HP-MOLSIV 30 m x 0,32 mm x 25 µm. Se usa el yo como gas portador (4 ml/min) y se usa nitrógeno como gas de composición (20 ml/min). El horno del inyector y el horno del detector se mantuvieron a 200 °C y 325 °C, respectivamente. Todos los análisis de óxido nitroso se realizaron con el horno de columna mantenido a una temperatura constante de 200 °C.

Todas las inyecciones de gas se realizaron usando un analizador de cabecera automatizado. La presurización del vial es 15 psi. El horno de muestra del analizador, la válvula de muestra, y la línea de transferencia se mantienen a 40 °C, 45 °C, y 50 °C, respectivamente. Los tiempos de estabilización del horno, presurización vial, carga de bucle, equilibrado de bucle, e inyección de muestra son 1,00 min, 0,20 min, 0,20 min, 0,05 min, y 1,00 min, respectivamente.

Todas las determinaciones utilizan un lote de viales de espacio de cabecera de 20 ml nominales con volúmenes premedidos para uniformidad de la muestra (el volumen real del vial varió en ≤ 2,0% de desviación estándar relativa (n = 6)). El volumen promedio del vial para el lote se determina a partir de seis viales seleccionados aleatoriamente calculando la diferencia de peso entre el vial vacío tapado y sellado (es decir, lleno de aire) y el vial lleno de agua desionizada tapado y sellado usando la densidad conocida de agua desionizada, luego promediando. Los espacios en blanco se preparan sellando y tapando 2 viales y luego purgándolos durante 20 segundos con una corriente de argón suave. Los estándares de nitroxilo se preparan sellando y tapando cuatro viales y luego purgándolos durante 1 minuto con una corriente suave, desde un cilindro de gas, de un estándar de nitroxilo de 3000 ppm.

Los "estándares" se preparan, por duplicado, pesando precisamente 10±0,5 mg de un compuesto de fórmula (Ia) y añadiéndolo a cada vial de 4 ml. Usando una auto pipeta, se agrega 1 ml de DMF anhidra purgada con argón (Sigma-Aldrich) a cada vial de 4 ml para formar una solución madre para cada muestra y los viales se tapan y agitan y/o sonican para asegurar la disolución completa tras la observación visual. Usando una auto pipeta, se cargan viales de 20 ml con 5 ml de PBS (purgado durante al menos 30 minutos con argón antes de su uso), se purgaron con argón durante al menos 20 s y se sellaron con un tapón de goma. Usando una jeringa de 50 µl, se inyectan 50 µl de la solución madre en cada vial de 20 ml que contiene el PBS.

Las muestras se preparan como sigue. Por duplicado, se pesan precisamente 18±1 mg de cada muestra en cada dial de 4 ml. Usando una auto pipeta, se añade 1 ml de DMF anhidra purgada con argón a cada vial de 4 ml para formar una solución madre de muestra para cada muestra y los viales se tapan y se agitan y/o se sonican para

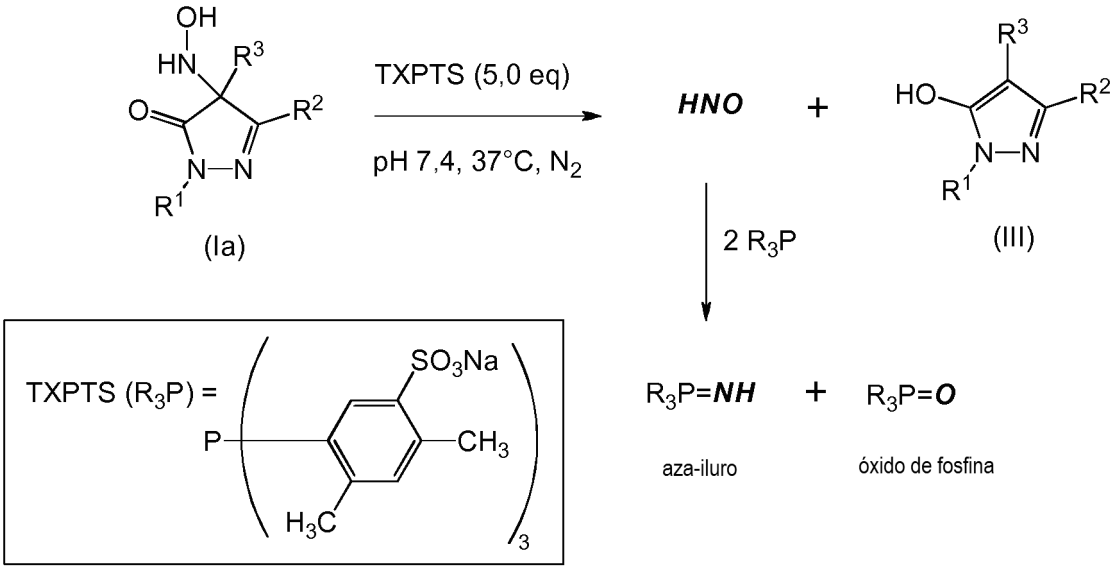
asegurar la disolución completa de la muestra tras la observación visual. Usando una auto pipeta, se cargan viales de 20 ml con 5 ml de PBS (purgado durante al menos 30 minutos con argón antes de su uso), se purgaron con argón durante al menos 20 s y se sellaron con un tapón de goma. Los viales se equilibran durante al menos 10 min a 37 °C en un calentador de bloque seco. Posteriormente, usando una jeringa de 50 µl, se inyectan 50 µl de una solución de trabajo de muestra en cada vial de 20 ml que contiene PBS. Luego los viales se mantienen a 37 °C en el calentador de bloque seco durante un período de tiempo tal que la suma del tiempo gastado en el calentador de bloque seco más el tiempo gastado en el horno del analizador de espacio de cabecera automático antes de la inyección de muestra sea igual al tiempo de incubación deseado.

Otro procedimiento para determinar las cantidades relativas de N_2O liberadas de compuestos de la divulgación es como sigue. GC se realiza en un instrumento Varian CP-3800 equipado con un inyector manual 1041, detector de captura electrónica, y una columna capilar de tamiz molecular 25 m 5 Å. Se usa nitrógeno de calidad 5.0 como gas tanto de vehículo (8 ml/min) como de composición (22 ml/min). El horno del inyector y el horno del detector se mantuvieron a 200 °C y 300 °C, respectivamente. Todos los análisis de óxido nitroso se realizaron con el horno de columna mantenido a una temperatura constante de 150 °C. Todas las inyecciones de gas se realizan con una jeringa estanca a gas de 100 µl con un cierre de muestra. Las muestras se preparan en viales de espacio de cabecera ámbar de 15 ml con volúmenes medidos previamente para la uniformidad de las muestras (el volumen del vial real varía de 15,19 a 15,20 ml). Los viales se cargan con 5 ml de PBS que contiene anhídrido dietilentriaminapentaacético ("DTPAN"), purgado con argón y sellado con un tabique de goma. Los viales se equilibran durante al menos 10 minutos a 37 °C en un calentador de bloque seco. Una solución madre de 10 mM de AS se prepara en hidróxido de sodio de 10 mM y las soluciones de donadores de nitroxilo se preparan en bien acetonitrilo o bien metanol y se usan inmediatamente después de la preparación. A partir de estas soluciones madre, se introducen 50 µl dentro viales de espacio de cabecera térmicamente equilibrados individuales usando una jeringa estanca al gas de 100 µl con un bloqueo de muestra para proporcionar concentraciones de sustrato finales de 0,1 mM. Los sustratos se incuban a continuación durante 90 minutos o 360 minutos. El espacio de cabecera (60 µl) se muestrea e inyecta cinco veces sucesivas en el aparato de CG usando una jeringa estanca al gas con un bloqueo de muestra. Este procedimiento se repite durante 2 o más viales por donador.

4.3 Ejemplo 146: Producción de nitroxilo a partir de compuestos derivados de pirazolona según se determina mediante protocolo de RMN ^{1}H usando TXPTS

El procedimiento de RMN ^{1}H usado se basó en un protocolo de HPLC desarrollado por S. Bruce King y colaboradores (Reisz *et al.*, Org. Lett. 11:2719-2721 (2009), Reisz *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 133:11675-11685 (2011) y Guthrie *et al.*, J. Org. Chem. 80:1338-1348 (2015)). Según este procedimiento, La cantidad de HNO liberado de un compuesto derivado de pirazolona se determinó haciendo reaccionar el compuesto con la triarilfosfina TXPTS y monitorizando la formación de aza-iluro resultante. El esquema 1 muestra la conversión del compuesto de fórmula (Ia) en su correspondiente pirazol-5-ol (III) y HNO (atrapados como una molécula de aza-iluro y una molécula de óxido de fosfina).

Esquema 1:



El procedimiento para determinar la cantidad de HNO liderada de ciertos compuestos de la Tabla 1 fue como sigue.

La sal trisódica de tris(4,6-dimetil-3-sulfanatofenil)fosfina (TXPTS) fue de calidad de reactivo y se usó sin purificación adicional. Se obtuvo aza-iluro de TXPTS sintético a través de la amidación de TXPTS usando hidroxilamina de ácido O-sulfónico en agua (Armstrong *et al.*, Org. Lett. 7:713-716 (2005)). Todos los otros materiales fueron de calidad de reactivo y se usaron sin purificación adicional.

Todos los espectros de RMN ^{1}H se obtuvieron en una solución ajustada a pH 7,4 que contenía tampón fosfato 0,25 M, 0,2 mM del quelante metálico ácido dietilentriaminapentaacético ("DTPAC"), y 10 % de D_2O en un espectrómetro Bruker Avance 250 MHz FT-RMN usando un pulso de presaturación de 1 segundo para suprimir la señal del agua. A una solución de RMN pulgada con nitrógeno (1,00 ml) que contenía TXPTS (3,3 mg, 5 mM) se añadió un compuesto derivado de pirazol (10 µl de 100 mM en metanol-d_4) para dar 1 mM como concentración inicial del compuesto derivado de pirazol. La solución se mezcló brevemente, se transfirieron aproximadamente 0,5 ml a un tubo de RMN purgado con nitrógeno y se obtuvo un espectro inicial de RMN ^{1}H (tiempo = 0). Posteriormente, la muestra se incubó internamente a 37 °C y se recogieron espectros de RMN ^{1}H a intervalos regulares durante 8 horas.

Las concentraciones del compuesto derivado de pirazolona donador de HNO, producto secundario (por ejemplo, (III) en el Esquema 1), y aza-iluro de TXPTS, determinadas por espectros de RMN tomados durante 8 horas, se representaron en función del tiempo, y cada conjunto de datos se ajustó a una función exponencial individual. Las semividas de RMN para la desaparición del compuesto derivado de pirazolona donador de HNO y la aparición de productos secundarios y aza-iluro de TXPTS se determinaron en las gráficas respectivas. El compuesto derivado de pirazolona donador de HNO se convirtió cuantitativamente en producto secundario y HNO; se encontró que el rendimiento de aza-iluro de TXPTS fue 71 %. Las semividas de RMN determinadas para seis compuestos derivados de pirazolona se proporcionan en la Tabla 2. Un compuesto de control, el compuesto 7 desvelado en el documento WO 2013/059194, también se evaluó.

Tabla 2: Semividas de RMN de compuesto derivado de pirazolona ($T_{½}$)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	RMN-$T_{½}$ (minutos)
1	5-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	780
2	5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	50
3	5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	237
14	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	379
15	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	1005
Control	Compuesto 7 desvelado en WO 2013/059194	11

4.4 Ejemplo 147: Estabilidad en plasma *in vitro* de compuestos derivados de pirazolona en plasma

Ciertos compuestos de la Tabla 1 se ensayaron para determinar su estabilidad en plasma. El sistema de ensayo comprendió plasma de rata, perro o ser humano (al menos 3 donantes, machos, combinados) a pH 7,4, y (ii) un anticoagulante (heparina sódica o citrato sódico). Cada compuesto de ensayo (5 µM) se incubó en plasma a 37 °C en un THERMOMIXER® con agitación. Las tres muestras (n=3) se tomaron a cada uno de los siete puntos de tiempo de muestreo: 0, 10, 30, 60, 90, 180 y 360 minutos. Las muestras se combinaron inmediatamente con 3 volúmenes (es decir, 3 veces el volumen de plasma) de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 1% y un patrón interno para terminar la reacción. El análisis AB SCIEX API 3000 LC-MS/MS de los compuestos de ensayo se realizó sin curva estándar. Las semividas en plasma ($T_{½}$) de los compuestos de ensayo se determinaron a partir de gráficos de los valores remanentes porcentuales usando la relación de respuesta del área de pico. Las semividas en plasma determinadas se proporcionan en la Tabla 3.

Tabla 3. SEMIVIDAS EN PLASMA DE COMPUESTO DERIVADO DE PIRAZOLONA ($T_{½}$)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	$T_{½}$ (minutos) Perro	$T_{½}$ (minutos) Rata	$T_{½}$ (minutos) Ser humano
1	5-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	148	80	84
2	5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	72	61	52
3	5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	28	37	32
4	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	69	38	31
5	5-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	172	78	108

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	T½ (minutos) Perro	T½ (minutos) Rata	T½ (minutos) Ser humano
7	5-(3,5-dimetilfenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	117	34	104
8	5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	170	N/A	N/A
9	5-(3,5-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	59	17	43
11	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	39	88	65
12	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	28	20	18
14	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	66	40	49
15	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	100	67	80
19	5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	95	90	163
21	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(2-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	24	36	41
22	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	114	44	55
25	4-(Hidroxiamino)-4-metil-2,5-difenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	N/A	N/A	N/A
26	5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	65	42	45
29	5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	58	N/A	N/A
31	4-etil-5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	201	66	59
32	4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	148	64	100
34	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil) sulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	25	28	36
35	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	44	79	76
36	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metiltio)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	133	300	152
38	5-(3-Fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	33	54	46
39	4-(Hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	59	134	60
40	5-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	48	39	39
41	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	38	64	54
42	4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	5	9	6
45	5-(3,5-difluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	31	25	40
46	4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	12	9	11
48	4-(Hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	49	53	49
49	4-(4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida	39	70	52
51	4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(o-tolil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	N/A	N/A	N/A
52	4-(Hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	8	N/A	N/A
53	4-(hidroxiamino)-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	256	350	480

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	T½ (minutos) Perro	T½ (minutos) Rata	T½ (minutos) Ser humano
54	3-(3-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	159	N/A	N/A
55	4-(Hidroxiamino)-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	116	N/A	N/A
56	4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometoxi) fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	69	N/A	N/A
57	3-(2,3-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	15	N/A	N/A
58	3-(2,4-Diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	19	N/A	N/A
59	4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	150	80	77
60	4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	49	N/A	N/A
62	3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	44	114	N/A
64	3-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino) etil)-1-metil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	16	6	8
67	4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-((trifluorometil)tio) fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	78	106	59
69	1-(2-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-3,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	172	162	208
70	3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	27	43	31
77	4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	37	62	40
78	4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	42	75	43
79	4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	49	85	49
86	3-[4-(Etanosulfonil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	39	61	47
91	3-(4-*terc*-Butilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	226	N/A	N/A
97	4-(Hidroxiamino)-3-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	32	23	25
104	3-(3,4-Dimetanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	33	59	28
107	4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	10	49	18
108	3-(4-Bromofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	136	89	61
121	4-[4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida	4	8	2
136	4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona	N/A	N/A	N/A

4.4 Ejemplo 148: Punto de fusión de compuestos derivados de pirazolona

Los puntos de fusión de ciertos compuestos de la Tabla 1 se determinaron en un instrumento METTLER TOLEDO 50 con una temperatura de inicio de 80 °C a una velocidad de 5 °C/min hasta una temperatura final de 300 °C. Los resultados obtenidos se proporcionan en la Tabla 4. "Aceite" indica que debido a que el compuesto no era un sólido sino un aceite, no se pudo determinar el punto de fusión. "Descompuesto" indica que a la temperatura a la que el compuesto se fundió, el compuesto también parecía descomponerse o parecía comenzar a descomponerse.

Tabla 4: Puntos de fusión de compuestos derivados de pirazolona

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	Punto de fusión (°C)
1	5-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	164
2	5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	125
3	5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	102
4	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	167
5	5-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	189
7	5-(3,5-dimetilfenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	151
8	5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	114
9	5-(3,5-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	152
11	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	163
12	5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	159
14	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	172
15	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	146
19	5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	171
21	4-(Hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(2-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	151
22	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	141
25	4-(hidroxiamino)-4-metil-2,5-difenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	150
26	5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	126
29	5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	98
31	4-etil-5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	127
32	4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	160
34	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	153
35	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	<80
36	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metiltio)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	156
38	5-(3-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	157
39	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	162
40	5-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	163
41	4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	213
42	4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	147
45	5-(3,5-difluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	159
46	4-(Hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	109
48	4-(Hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona	150
49	4-(4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida	166

(continuación)

Compuesto n.º	Nombre del compuesto	Punto de fusión (°C)
51	4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(o-tolil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	120
52	4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona	104
53	4-(hidroxiamino)-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	159
54	3-(3-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	137
55	4-(hidroxiamino)-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	97
56	4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona	118
57	3-(2,3-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	137
58	3-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	165(descompuesto)
59	4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	140
60	4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	N/A
62	3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	122
64	3-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona	109
67	4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1H-pirazol-5(4*H*)-ona	126
69	1-(2-Clorofenil)-4-(hidroxiamino)-3,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	145
70	3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	195
77	4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	179
78	4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	167
79	4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5dihidro-1H-pirazol-5-ona	169
86	3-[4-(Etanosulfonil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	168
91	3-(4-terc-Butilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	108
97	4-(Hidroxiamino)-1,3-dimetil-4-(3-metilfenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	146
107	3-(4-Bromofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	178
136	4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ona	N/A

4.5 Ejemplo 149: Estabilidad en estado sólido de compuestos derivados de pirazolona

Las muestras sólidas en polvo de ciertos compuestos de la Tabla 1 se sellaron en bolsas de polietileno doble y se almacenaron a 40 ° C, 75 % de humedad relativa ("RH") durante hasta 3 meses. Un compuesto de control, el compuesto 7 desvelado en el documento WO 2013/059194, también se ensayaron. Inicialmente y después de 1 mes, 2 meses y 3 meses de almacenaje, las muestras se analizaron para pureza, determinada por cromatografía líquida de alta eficacia ("HPLC"). Además, ciertos compuestos de la Tabla 1 se mezclaron a un nivel de 50% en peso con uno de los siguientes excipientes antes del ensayo de estabilidad: lactosa, celulosa microcristalina, o croscarmelosa sódica. Las mezclas resultantes también se almacenaron como se ha descrito previamente y luego se analizaron para determinar la pureza del componente derivado de pirazolona, según se determinó por HPLC. El aparato de HPLC comprendió una bomba cuaternaria o binaria, un automuestreador, un compartimento de columna termostatizado y un detector UV/visible. Las condiciones de medición de HPLC fueron las siguientes:

Columna:	Zorbax Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm, 3,5 µm (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)
Volumen de inyección:	2 µl
Detección de la longitud de onda:	220 nm
Fase móvil A:	0,1 % en volumen de ácido fórmico ("FA") en agua
Fase móvil B:	0,1 % en volumen de FA en acetonitrilo
Diluyente:	aproximadamente 0,2 mg muestra/ml de acetonitrilo
Gradiente:	

Tiempo (min)	% A	% B
0	99	1
15	70	30
20	99	1
23	99	1

Caudal: 0,8 ml/min
Temperatura de la columna: 25 °C

Los resultados obtenidos se proporcionan en la Tabla 5.

Tabla 5: Estabilidad en estado sólido de compuesto derivado de pirazolona a 40 °C y 75 % de RH

Compuesto n.º	Tiempo			
	0 meses	1 mes	2 meses	3 meses
1	100	99,2	99,8	99,8
2	91,2	< 10	< 10	< 10
14	99,3	97,0,61,0	68,0	N/A
15	98,3	< 10	N/A	N/A
Control	99,5	< 10	< 10	< 10

4.6 Ejemplo 150: Separación de enantiómeros de compuestos derivados de pirazolona

El átomo de carbono anular de pirazolona de cada compuesto derivado de pirazolona que no está unido a oxo es ópticamente activo; por tanto, estos compuestos pueden existir como, entre otras, enantiómeros. Los enantiómeros de un compuesto derivado de pirazolona pueden separarse por, por ejemplo, cromatografía de fluido supercrítico preparativa quiral ("SFC") usando el siguiente procedimiento. Puede usarse una columna SFC semiprep CHIRALPAK IA (250 mm x 20 mm x 5 µm) (Daicel Corp., Osaka, Japón) eluyendo con 25 % de metanol (más dietilamina):75 % de dióxido de carbono. El caudal es 50 ml/min. Se usa detección UV a 215 nm.

En una realización, un compuesto derivado de pirazolona de la divulgación está presente como mezcla racémica. En otra realización, un compuesto derivado de pirazolona de la divulgación está presente como enantiómero sustancialmente puro, por ejemplo, en aproximadamente 90 % o exceso enantiomérico mayor en una realización, en aproximadamente 92 % o exceso enantiomérico mayor en otra realización, en aproximadamente 94 % o exceso enantiomérico mayor en otra realización, en aproximadamente 95 % o exceso enantiomérico mayor en otra realización, en aproximadamente 96 % o exceso enantiomérico mayor en otra realización, en aproximadamente 97 % o exceso enantiomérico mayor en otra realización, en aproximadamente 98 % o exceso enantiomérico mayor en otra realización, en aproximadamente 99 % o exceso enantiomérico mayor en otra realización, en aproximadamente 99,5 % o exceso enantiomérico mayor en otra realización, y en aproximadamente 99,8 %o exceso enantiomérico mayor en otra realización.

4.7 Ejemplo 151: Actividad farmacodinámica de compuestos derivados de pirazol en perros

Se evaluó el efecto de ciertos compuestos de la Tabla 1 en la presión arterial en perros beagle normales telemétricos que se mueven libremente (n = 3) después de dosis orales únicas. Los animales fueron implantados quirúrgicamente con un transmisor de telemetría equipado con un transductor de presión. El conjunto del transmisor se aseguró internamente y se colocó un catéter lleno de líquido en la aorta abdominal para permitir la recopilación de datos cardiovasculares. Para evaluar los efectos cardiovasculares, 3 perros recibieron dosis orales únicas de un compuesto de la Tabla 1 (100 % de PEG300 en cápsulas de gelatina) a una concentración de 100 mg/ml y dosis de 30 mg/kg. La presión arterial sistémica y la frecuencia cardíaca se evaluaron continuamente durante 2 h antes y durante 24 h después de la dosificación (resultados no mostrados). Para comparar la actividad farmacodinámica para todos los compuestos ensayados, la disminución media de la presión arterial sistólica (PAS) durante las primeras 2 h posteriores a la dosis se determinó en relación con la SBP inicial (30-120 min predosis) (Tabla 6).

Tabla 6. Disminución de la presión sanguínea sistólica en perros después de administración oral

Compuesto n.º	Disminución media de SBP (mmHg)
1	3
2	2
3	28
4	6
14	13
15	31
34	18

(continuación)

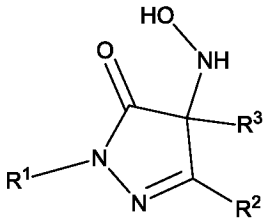
Compuesto n.º	Disminución media de SBP (mmHg)
40	15
48	17
49	18
78	27

Será evidente para aquellos en la técnica que las realizaciones específicas de la materia divulgada pueden dirigirse a una o más de las realizaciones indicadas anteriormente y posteriormente en cualquier combinación.

Aunque la invención se ha divulgado con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo con fines de claridad de comprensión, es evidente para aquellos en la técnica que se pueden hacer varios cambios y se pueden sustituir equivalentes sin apartarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones. Por tanto, la descripción y los ejemplos no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_6 o fenilo sin sustituir;
R^2 es fenilo en donde dicho fenilo está sin sustituir o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_4, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, haloalquilsulfanilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfanilo C_1-C_4, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, cicloalquilsulfonilo C_3-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, -$S(O)_2$-NH_2, *N*-alquilaminosulfonilo C_1-C_6, y N,N-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6; y
R^3 es alquilo C_1-C_6 o -C(=NOR^9)R^{10} en donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre alquilo C_1-C_6.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es alquilo C_1-C_6.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 es fenilo sin sustituir.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^2 es fenilo sin sustituir.

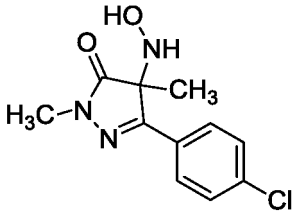
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^2 es fenilo sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, alquilo C_1-C_6, perhaloalquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_4, perhaloalcoxi C_1-C_4, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6, haloalquilsulfinilo C_1-C_4, haloalquilsulfonilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfinilo C_1-C_4, perhaloalquilsulfonilo C_1-C_4, -$S(O)_2$-NH_2 y N,N-dialquilaminosulfonilo C_1-C_6.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^3 es alquilo C_1-C_6.

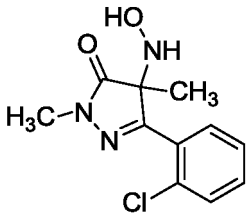
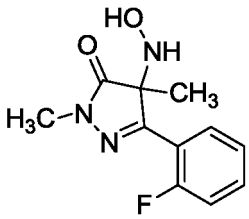
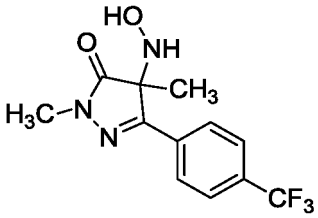
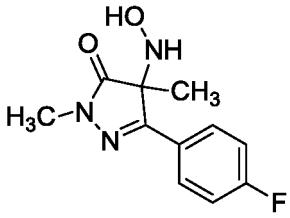
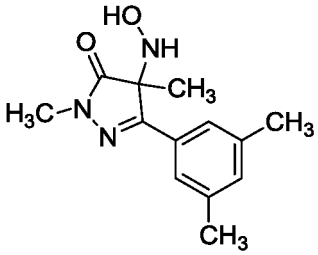
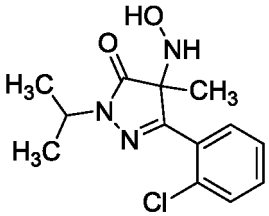
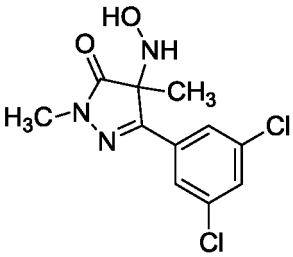
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^3 es -C(=NOR^9)R^{10}.

8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde, R^3 es -C(=NOR^9)R^{10} en donde cada uno de R^9 y R^{10} es metilo.

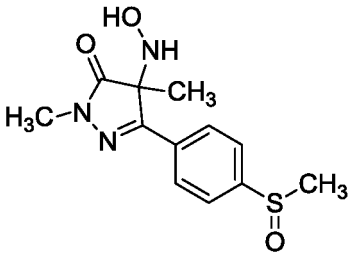
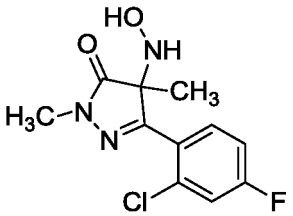
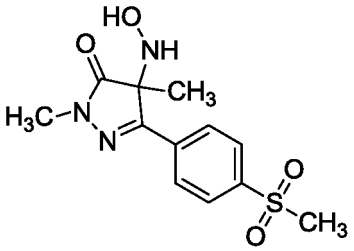
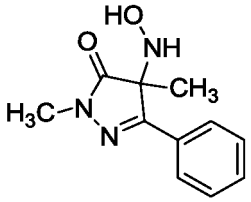
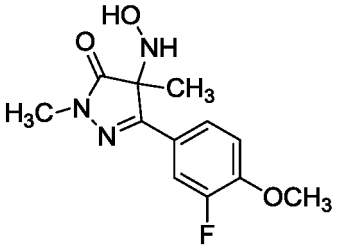
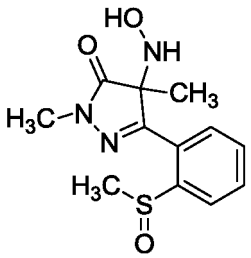
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre:

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
1		5-(4-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

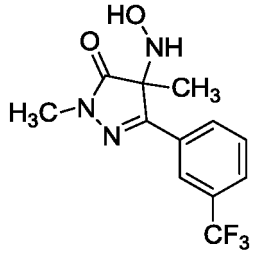
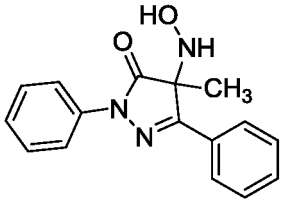
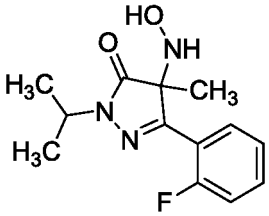
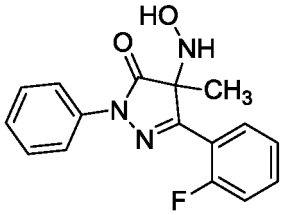
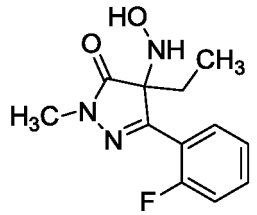
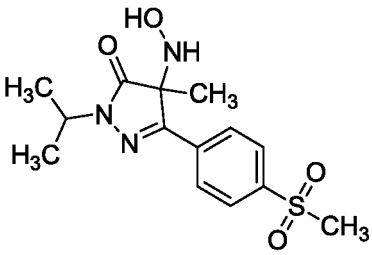
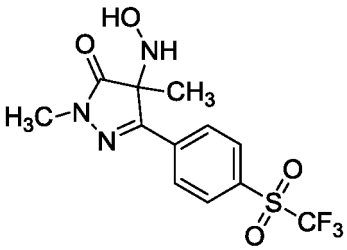
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
2		5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
3		5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
4		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
5		5-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
7		5-(3,5-dimetilfenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
8		5-(2-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
9		5-(3,5-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

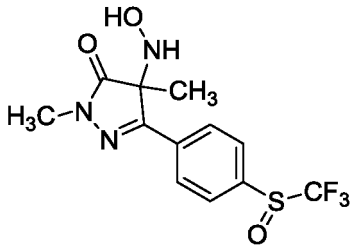
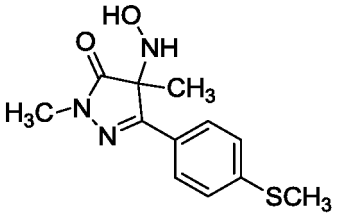
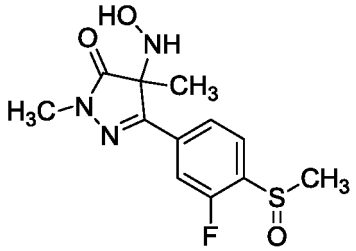
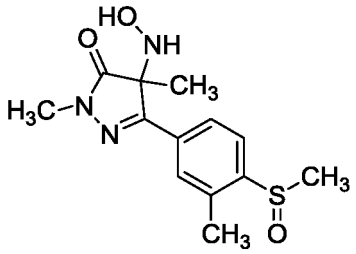
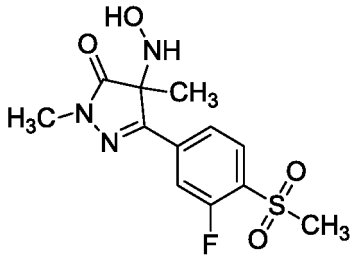
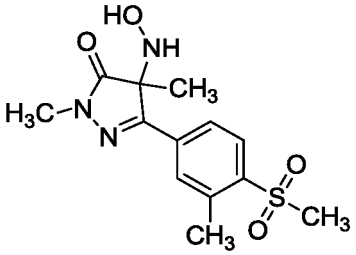
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
11		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
12		5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
14		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
15		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
19		5-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
21		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(2-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

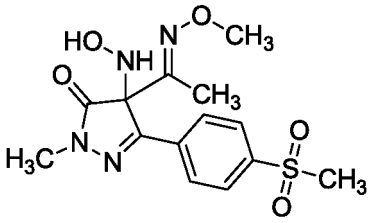
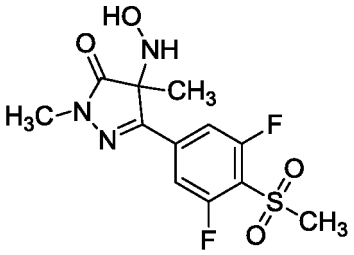
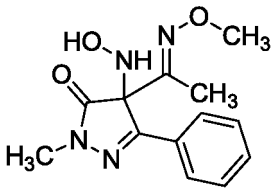
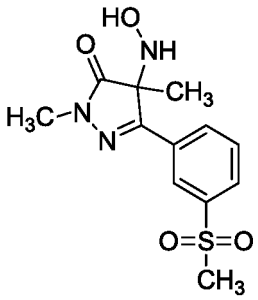
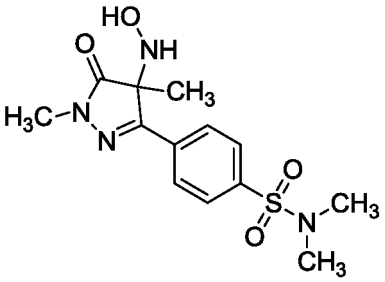
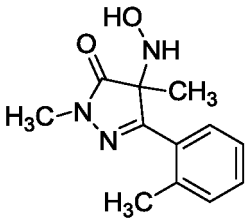
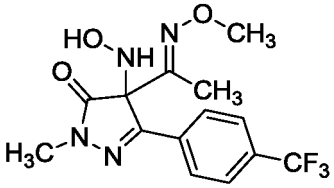
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
22		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
25		4-(hidroxiamino)-4-metil-2,5-difenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
26		5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-*iso*propil-4-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
29		5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
31		4-etil-5-(2-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-2-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
32		4-(hidroxiamino)-2-*iso*-propil-4-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
34		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

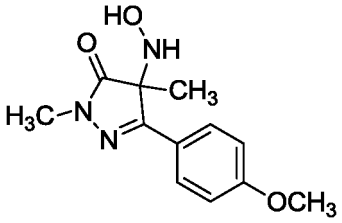
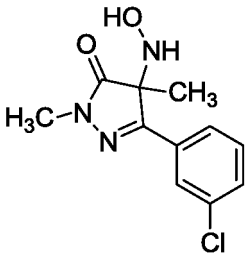
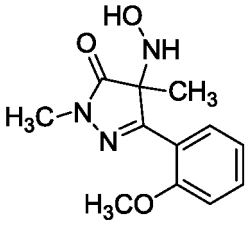
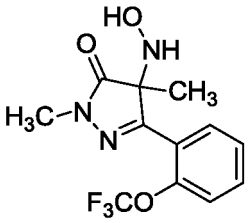
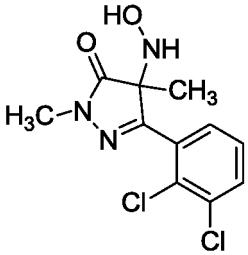
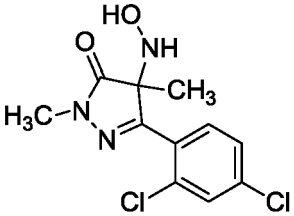
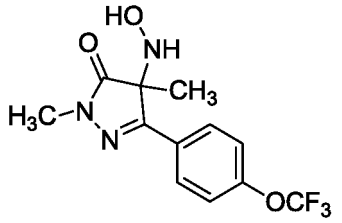
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
35		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-((trifluorometil)sulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
36		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(4-(metiltio)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
38		5-(3-fluoro-4-(metilsulfinil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
39		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfinil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
40		5-(3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
41		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-metil-4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

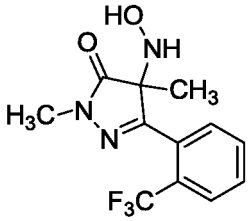
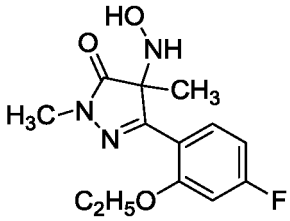
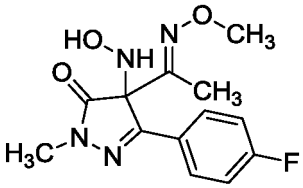
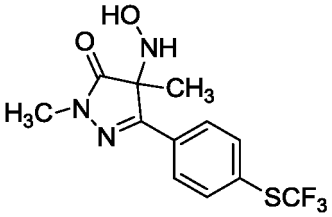
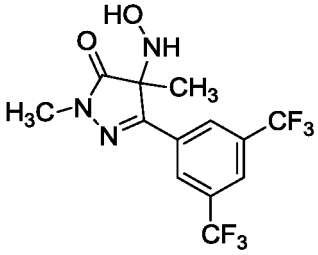
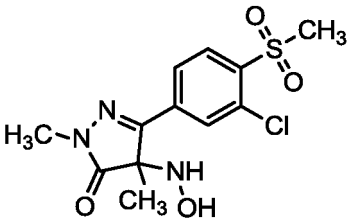
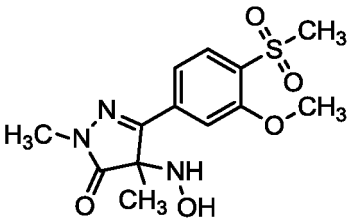
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
42		4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-(4-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
45		5-(3,5-difluoro-4-(metilsulfonil)fenil)-4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
46		4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-2-metil-5-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
48		4-(hidroxiamino)-2,4-dimetil-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona
49		4-(4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-*N,N*-dimetilbencenosulfonamida
51		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(o-tolil)-1*H*-pirazol-5 (4*H*)-ona
52		4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino)etil)-1-metil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5 (4*H*)-ona

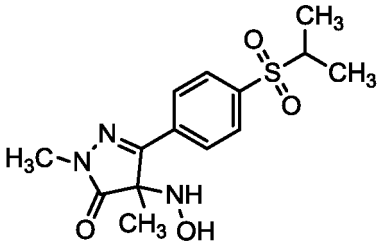
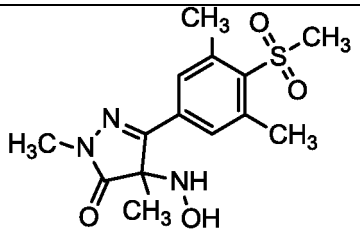
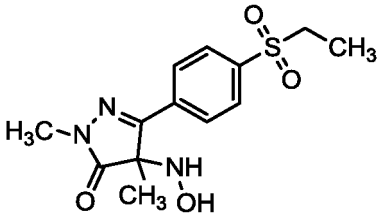
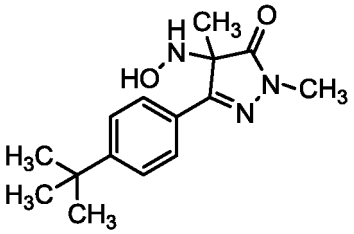
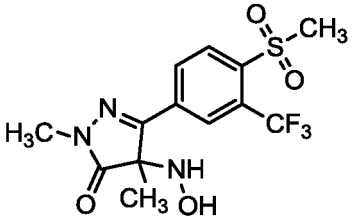
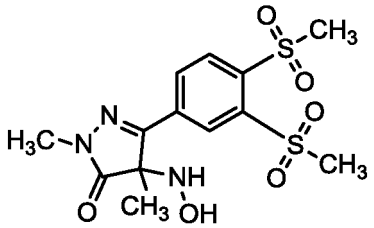
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
53		4-(hidroxiamino)-3-(4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona
54		3-(3-clorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona
55		4-(hidroxiamino)-3-(2-metoxifenil)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona
56		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5(4*H*)-ona
57		3-(2,3-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
58		3-(2,4-diclorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
59		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona

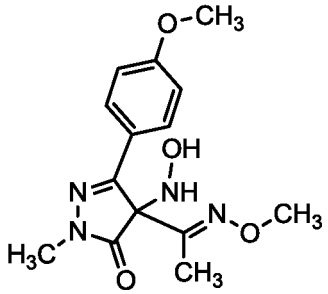
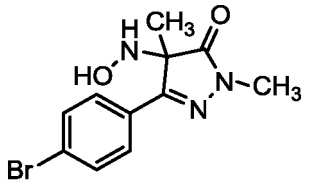
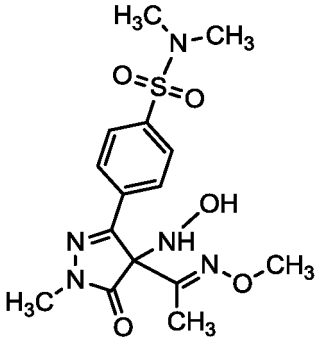
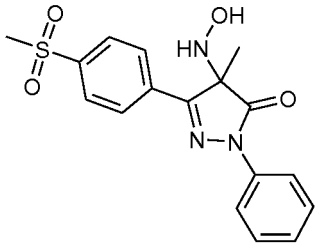
(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
60		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
62		3-(2-etoxi-4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
64		3-(4-fluorofenil)-4-(hidroxiamino)-4-(1-(metoxiimino) etil)-1-metil-1H-pirazol-5(4H)-ona
67		4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-(4-((trifluorometil)tio)fenil)-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
69		3-(3,5-*bis*(trifluorometil)fenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5(4H)-ona
70		3-(3-Cloro-4-metanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
77		4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3-metoxifenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
78		4-(Hidroxiamino)-1,4-dimetil-3-[4-(propano-2-sulfonil)fenil]-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
79		4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonil-3,5-dimetilfenil)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
86		3-[4-(Etanosulfonil)fenil]-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
91		3-(4-*terc*-Butilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
97		4-(Hidroxiamino)-3-[4-metanosulfonil-3-(trifluorometil)fenil]-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
104		3-(3,4-Dimetanosulfonilfenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

(continuación)

Compuesto n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
107		4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-3-(4-metoxifenil)-1-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
108		3-(4-Bromofenil)-4-(hidroxiamino)-1,4-dimetil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona
121		4- [4-(Hidroxiamino)-4-[1-(metoxiimino)etil]-1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il]-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida
136		4-(Hidroxiamino)-3-(4-metanosulfonilfenil)-4-metil-1-fenil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ona

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

12. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 10 u 11, en donde la composición farmacéutica se formula para administración en forma sólida.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 para uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 para uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10-12 para uso en el tratamiento de insuficiencia cardiaca descompensada aguda.