



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 283 532**

51 Int. Cl.:

C07D 231/18 (2006.01)	C07D 231/20 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)	A61P 31/18 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)	C07D 413/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	C07D 403/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02708600 .8**

86 Fecha de presentación : **04.04.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1377556**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2004**

54 Título: **Derivados de pirazol para tratar el VIH.**

30 Prioridad: **10.04.2001 GB 0108999**
15.11.2001 GB 0127426

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **Pfizer, Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017, US

72 Inventor/es: **Jones, Lyn Howard;**
Mowbray, Charles Eric;
Price, Davis Anthony;
Selby, Matthew Duncan y
Stupple, Paul Anthony

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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 pirazol para tratar el VIH.

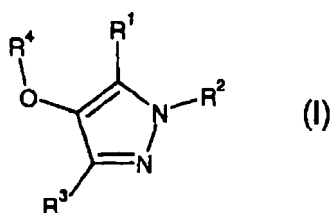
Esta invención se refiere a derivados de pirazol y a procedimientos para la preparación de los mismos, a intermedios usados en su preparación, a composiciones que los contienen y usos de tales derivados.

Los compuestos de la presente invención se unen a la enzima transcriptasa inversa y son moduladores, especialmente inhibidores de la misma. La transcriptasa inversa está implicada en el ciclo de vida infeccioso de VIH, y los compuestos que interfieren con la función de esta enzima han mostrado utilidad en el tratamiento de afecciones, incluyendo el SIDA. Existe una necesidad constante de proporcionar moduladores nuevos y mejores, especialmente inhibidores, de la transcriptasa inversa de VIH, ya que el virus puede mutar, volviéndose resistente a los efectos de los moduladores conocidos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos, incluyendo aquellos en los que está implicada la inhibición de la transcriptasa inversa. Los trastornos de interés incluyen los causados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y retrovirus relacionados genéticamente, tales como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

La solicitud de patente europea EP 0 786 455 A1 describe una clase de compuestos de imidazol que inhiben el crecimiento de VIH. En *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 1034 se describe una clase de N-fenilpirazoles que actúan como inhibidores de la transcriptasa inversa. En la patente de Estados Unidos número 3.303.200 se atribuye actividad antiviral a una clase de derivados de N-(hidroxietyl)pirazol.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: o bien

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o -OR⁷, estando dichos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con halo, -CN, -OR¹⁰, S(O)ₓR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -CONR⁵R¹⁰, -OCONR⁵R¹⁰, -NR⁵CO₂R¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR⁵COR¹⁰, -SO₂NR⁵R¹⁰, -NR⁵CONR⁵R¹⁰, -NR⁵SO₂R¹⁰ o R¹⁰; y

R² es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆ o R⁹, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, -OR⁵, OR¹², -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹², -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹², -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -NR⁵SO₂NR⁵R⁵, R⁸ o R⁹;

o bien, R¹ y R², cuando se toman conjuntamente, representan alquilenos C₃-C₄ lineal, opcionalmente sustituido con oxo, estando un grupo metileno de dicho alquilenos C₃-C₄ opcionalmente reemplazado por un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, estando opcionalmente sustituido dicho átomo de nitrógeno por R¹⁰;

R³ es H o alquilo C₁-C₆ estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con halo, -CN, -OR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, -CONR⁵R⁵, OR¹³, SOₓR⁶, O-(alquilenos C₁-C₆)-CONR⁵R⁵, O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵ o O-(alquilenos C₁-C₆)-OR⁶; o naftilo;

cada R⁵ es independientemente o bien H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇ o bien, cuando dos grupos R⁵ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, estos dos grupos, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o morfolinilo, estando dichos azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

cada R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁷ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁸ es un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno o (ii) 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 ó 2 heteroátomos de oxígeno o azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con halo, oxo, -CN,

$-\text{COR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$, $-(\text{alquileo } \text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}^5\text{R}^5$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^9 es un grupo heterocíclico de cuatro a siete miembros, saturado o parcialmente insaturado, que contiene (i) 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 heteroátomo de azufre o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^5$, $-\text{COOR}^5$, $-\text{CO}-(\text{alquileo } \text{C}_1-\text{C}_6)-\text{OR}^5$ o $-\text{COR}^5$ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{COR}^5$, $-\text{NR}^5\text{COOR}^5$, $-\text{NR}^5\text{CONR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$ o $-\text{CN}$;

R^{10} es H, R^8 , R^9 , R^{13} , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o $-(\text{alquil } \text{C}_1-\text{C}_6)-(\text{cicloalquilo } \text{C}_3-\text{C}_7)$, estando dichos alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con $-\text{OR}^5$, $-\text{OR}^{13}$, R^8 , R^9 , R^{13} o $-\text{COR}^{13}$;

R^{11} es H, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , estando dichos alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituidos con $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{COR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^5$, R^8 o R^9 ;

R^{12} es alquilo C_1-C_6 sustituido con R^8 , R^9 , $-\text{OR}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{COR}^5$ o $-\text{NR}^5\text{R}^5$;

R^{13} es fenilo opcionalmente sustituido con halo, $-\text{CN}$, $-\text{COR}^5$,

$-\text{CONR}^5\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^5$, $-(\text{alquileo } \text{C}_1-\text{C}_6)-\text{NR}^5\text{R}^5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo C_3-C_7 ; y

x es 0, 1 ó 2;

En las definiciones anteriores, halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo, alqueno, alquino, alquileo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alqueno incluyen etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 2-buten-1-ilo, 2-buten-2-ilo, 2-metilpropen-1-ilo o 2-metilpropen-3-ilo. Los ejemplos de alquino incluyen etinilo, propin-1-ilo, propin-3-ilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 1-butin-4-ilo o 2-butin-1-ilo. Los ejemplos de alquileo incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 2,2-propileno y 1,3-propileno. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Cuando R^1 y R^2 se toman conjuntamente, forman, junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono del anillo de pirazol al que están unidos, un anillo de 5 ó 6 miembros. Cuando un grupo heterocíclico R^8 o R^9 está unido a un heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, el grupo heterocíclico R^8 o R^9 tiene que estar unido a través de un átomo de carbono del anillo. Además, cuando un grupo heterocíclico R^9 está unido a un heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, el grupo heterocíclico R^9 tiene que estar unido a través de un átomo de carbono del anillo que no sea adyacente a un heteroátomo del anillo.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y las sales de bases de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas, y son ejemplos las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, fosfato, fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, succinato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, paratoluenosulfonato y pamoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas y son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc y dietanolamina.

Para una revisión de sales adecuadas, véase Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19, 1977.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen los hidratos de los mismos.

Dentro del presente alcance de los compuestos de fórmula (I) también se encuentran polimorfos de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse para proporcionar derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos en cualquiera de los grupos funcionales de los compuestos. Se describen ejemplos de tales derivados en: *Drugs of Today*, Volumen 19, Número 9, 1983, páginas 499-538; *Topics in Chemistry*, Capítulo 31, páginas 306-316; y en "Design of Prodrugs" de H. Bundgaard, Elsevier, 1985, Capítulo 1 (cuyas descripciones se incorporan en este documento como referencia) e incluyen: ésteres, ésteres de carbonato, hemiésteres, ésteres de fosfato, nitroésteres, ésteres de sulfato, sulfóxidos, amidas, sulfonamidas, carbamatos, azocompuestos, fosfamidas, glicósidos, éteres, acetales y cetales.

Un compuesto de fórmula (I) puede contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, puede existir en dos o más formas estereoisoméricas. La presente invención incluye los estereoisómeros individuales de los

ES 2 283 532 T3

compuestos de fórmula (I) junto con, cuando sea apropiado, los tautómeros individuales de los mismos, y mezclas de los mismos.

La separación de diastereoisómeros puede conseguirse por técnicas convencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de fórmula (I) o una sal o derivado adecuado del mismo. Un enantiómero individual de un compuesto de fórmula (I) también puede prepararse a partir de un intermedio correspondiente ópticamente puro o por resolución, tal como HPLC del correspondiente racemato usando un soporte quiral adecuado o por cristalización fraccionada de las sales diastereoisoméricas formadas por reacción del correspondiente racemato con un ácido o base ópticamente activo adecuado, según sea apropiado.

Preferiblemente, R^1 , cuando se toma por separado, es H, alquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_7 o $-OR^7$, estando dicho alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con halo, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$, $-NR^5COR^{10}$, o R^{10} .

Preferiblemente, R^1 , cuando se toma por separado, es H, alquilo C_1 - C_4 , ciclopropilo o $-OCH_3$, estando dicho alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con bromo, $-OH$, $-O$ (alquilo C_1 - C_2), $-NR^{10}R^{11}$, $-NHCOR^{13}$ o R^{10} .

Preferiblemente, R^1 , cuando se toma por separado, es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, ciclopropilo, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2Br$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_2$ (ciclopropilo), $-CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_2NHCOCH_3$, $-CH_2NHCO$ (4-cianofenilo), $-CH_2NHCO$ (3-cianofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-cianofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-fluorofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-metoxifenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-aminosulfonilfenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-aminocarbonilfenilo), $-CH_2NHCH_2$ (pirid-3-ilo), $-CH_2N(CH_3)$ (4-cianofenilmetilo), $-CH_2N(CH_2CH_2OH)$ (4-cianofenilmetilo), 4-metoxipiperidin-1-ilmetilo, 4-aminocarbonilpiperidin-1-ilmetilo, 4-metilcarbonilaminopiperidin-1-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilmetilo, 4-metoximetilcarbonil-piperazin-1-ilmetilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilmetilo, morfolin-4-ilmetilo, 2-metilmidazol-1-ilmetilo, pirazol-1-ilmetilo o 1,2,4-triazol-1-ilmetilo.

Preferiblemente, R^1 , cuando se toma por separado, es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, $-CH_2NHCH_2$ (4-cianofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-fluorofenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-metoxifenilo), $-CH_2NHCH_2$ (4-aminosulfonilfenilo) o $-CH_2NHCH_2$ (4-aminocarbonil-fenilo).

Preferiblemente, R^2 , cuando se toma por separado, es H, alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_3 - C_6 o R^9 , estando dicho alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$, OR^{12} , $-CN$, $-CO_2R^7$, $-CONR^5R^5$, $-C(=NR^5)NR^5OR^5$, $-CONR^5NR^5R^5$, $-NR^6R^6$, $-NR^5R^{12}$, $-NR^5COR^8$, $-NR^5COR^{12}$, $-NR^5CO_2R^5$, R^8 o R^9 .

Preferiblemente, R^2 , cuando se toma por separado, es H, alquilo C_1 - C_3 , propenilo o R^9 , estando dicho alquilo C_1 - C_3 opcionalmente sustituido con $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-CN$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CONH_2$, $-C(=NH)NHOH$, $-CONHNH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2NHCOCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2R^9$, $-NHCOR^8$, $-NHCOCH_2OCH_3$, $-NHCO_2C(CH_3)_3$, R^8 o R^9 .

Preferiblemente, R^2 , cuando se toma por separado, es H, metilo, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2CONHNH_2$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(=NH)NHOH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCOCH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$, 2-(pirid-2-ilcarbonilamino)et-1-ilo, 2-(pirazin-2-ilcarbonilamino)et-1-ilo, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2NHCOCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2(OH)CH_3$, (3-hidroxipirazol-5-il)metilo, 2-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-5-ilmetilo, 2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-ilmetilo, 6-hidroxi-2-metilpirimidin-4-ilmetilo, 6-hidroxi-2-aminopirimidin-4-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)et-1-ilo, 2-(4-metilcarbonilpiperazin-1-il)et-1-ilo, morfolin-3-ilmetilo, (2-(tetrahidrofuran-2-ilmetilamino)et-1-ilo, 1-metilazetidin-3-ilo o azetidin-3-ilo.

Preferiblemente, R^2 , cuando se toma por separado, es H, $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2NH_2$.

Preferiblemente, R^1 y R^2 , cuando se toman conjuntamente, representan propileno lineal, reemplazándose un grupo metileno por un átomo de oxígeno, o butileno lineal, reemplazándose un grupo metileno por un átomo de nitrógeno, estando dichos propileno y butileno opcionalmente sustituidos con oxo y estando dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con R^{10} .

Preferiblemente, R^1 y R^2 , cuando se toman conjuntamente, representan $^x-OCH_2CH_2-^y$, $^x-CONHCH_2CH_2-^y$, $^x-CH_2NHCH_2CH_2-^y$, $^x-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2-^y$, $^x-CH_2N$ (4-cianofenilmetil) $CH_2CH_2-^y$ o $^x-CH_2N$ (4-metoxifenilmetil) $CH_2CH_2-^y$, representando "x" el punto de unión al átomo de carbono del anillo de pirazol y representando "y" el punto de unión al átomo de nitrógeno del anillo de pirazol.

Preferiblemente, R^3 es H o alquilo C_1 - C_6 .

Preferiblemente, R^3 es H o alquilo C_1 - C_4 .

Preferiblemente, R^3 es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o $-C(CH_3)_3$.

Preferiblemente, R^3 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o ciclopropilo.

ES 2 283 532 T3

Preferiblemente, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con R^8 , halo, -CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alcoxi C_1-C_6 .

5 Preferiblemente, R^4 es fenilo sustituido con R^8 , halo, -CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alcoxi C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^4 es fenilo sustituido con halo, -CN o alquilo C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^4 es fenilo sustituido con fluoro, cloro, -CN o metilo.

10 Preferiblemente, R^4 es 3-cianofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-dicianofenilo, 3,5-dimetilfenilo, 4-fluoro-3-metilfenilo, 3-ciano-4-fluorofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 2-cloro-4-cianofenilo, 3-cloro-5-cianofenilo, 3-ciano-5-metilfenilo o 4-ciano-2,6-dimetilfenilo.

Preferiblemente, R^4 es 3,5-dicianofenilo, 3-ciano-5-fluorofenilo, 3-cloro-5-cianofenilo o 3-ciano-5-metilfenilo.

En una serie alternativa de preferencias:

20 Preferiblemente, R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con R^8 , halo, -CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , -CONR⁵R⁵, OR¹³, SO_xR⁶, O-(alquilenos C_1-C_6)-CONR⁵R⁵, O-(alquilenos C_1-C_6)-NR⁵R⁵ o O-(alquilenos C_1-C_6)-OR⁶; o naftilo.

25 Preferiblemente, R^8 es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C_1-C_6)-NR⁵R⁵, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo C_3-C_7 .

30 Preferiblemente, R^8 es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C_1-C_6)-NR⁵R⁵, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo C_3-C_7 .

35 Preferiblemente, R^8 es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con -OR⁵, -NR⁵R⁵ o alquilo C_1-C_6 .

Preferiblemente, R^8 es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con -OH, -NH₂ o metilo.

40 Preferiblemente, R^8 es pirazol-1-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 3-hidroxipirazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 5-hidroxi-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-metil-4-hidroxipirimidin-6-ilo, 2-amino-4-hidroxipirimidin-6-ilo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo.

45 Preferiblemente, R^9 es azetidino, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, azepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, oxepino, morfolino, piperazino o diazepino, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilenos C_1-C_6)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

50 Preferiblemente, R^9 es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazino o morfolino, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilenos C_1-C_6)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

55 Preferiblemente, R^9 es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazino o morfolino, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilenos C_1-C_6)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con -OR⁵ o -NR⁵COR⁵.

60 Preferiblemente, R^9 es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazino o morfolino, estando cada uno opcionalmente sustituido con -CH₃, -SO₂CH₃, -CONH₂, -COOCH₃, -COCH₂OCH₃ o -COCH₃ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con -OCH₃ o -NHCOCH₃.

65 Preferiblemente, R^9 es 4-metoxipiperidin-1-ilo, 4-aminocarbonilpiperidin-1-ilo, 4-metilcarbonilaminopiperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilcarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoximetilcarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metoxycarbonilpiperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, morfolin-3-ilo, azetidin-3-ilo o 1-metilazetidin-3-ilo.

ES 2 283 532 T3

Preferiblemente, R^{10} es H, R^8 , R^9 , R^{13} , alquilo C_1-C_6 o $-(\text{alquil } C_1-C_6)-(\text{cicloalquilo } C_3-C_7)$, estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$, $-OR^{13}$, R^8 , R^9 , R^{13} o $-COR^{13}$.

Preferiblemente, R^{10} es H, R^8 , R^9 , R^{13} , alquilo C_1-C_6 o $-(\text{alquil } C_1-C_6)-(\text{cicloalquilo } C_3-C_7)$, estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$ o R^{13} .

Preferiblemente, R^{10} es H, R^8 , R^9 , R^{13} , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2(\text{ciclopropilo})$, estando dicho $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$ opcionalmente sustituido con $-OCH_3$ o R^{13} .

Preferiblemente, R^{10} es H, R^8 , R^9 , R^{13} , $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2(\text{ciclopropilo})$, 4-cianofenilmetilo, 4-fluorofenilmetilo, 4-metoxifenilmetilo, 4-aminosulfonil-fenilmetilo o 4-aminocarbonilfenilmetilo.

Preferiblemente, R^{11} es H o alquilo C_1-C_6 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5COR^5$, $-CONR^5R^5$, R^8 o R^9 .

Preferiblemente, R^{11} es H o alquilo C_1-C_6 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$ o $-NR^5COR^5$.

Preferiblemente, R^{11} es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$, estando dichos $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$ opcionalmente sustituidos con $-OH$ o $-NHCOCH_3$.

Preferiblemente, R^{11} es H, $-CH_3$, $CH_2CH_2NHCOCH_3$ o $-CH_2CH_2OH$.

Preferiblemente, R^{12} es alquilo C_1-C_4 sustituido con R^8 , R^9 , $-OR^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5COR^5$ o $-NR^5R^5$.

Preferiblemente, R^{12} es alquilo C_1-C_4 sustituido con R^9 , $-OR^5$, $-NR^5COR^5$ o $-NR^5R^5$.

Preferiblemente, R^{12} es alquilo C_1-C_2 sustituido con tetrahydrofuranilo, $-OCH_3$, $-NHCOCH_3$ o $-NH_2$.

Preferiblemente, R^{12} es $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, tetrahydrofuran-2-ilmetilo, $-CH_2CH_2NHCOCH_3$ o $-CH_2OCH_3$.

Preferiblemente, R^{13} es fenilo sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-(\text{alquilenos } C_1-C_6)-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo C_3-C_7 .

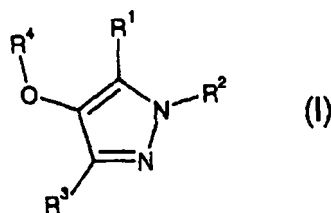
Preferiblemente, R^{13} es fenilo sustituido con halo, $-CN$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$ o $-OR^5$.

Preferiblemente, R^{13} es fenilo sustituido con fluoro, $-CN$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$ o $-OCH_3$.

Preferiblemente, R^{13} es 4-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-aminocarbonilfenilo o 4-aminosulfonilfenilo.

Los grupos preferidos de compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las combinaciones de las definiciones preferidas de sustituyentes individuales proporcionados anteriormente.

De acuerdo con la invención, también se prefieren los compuestos de fórmula (I)



o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , $-O$ -alquilo C_1-C_6 , $-O$ -cicloalquilo C_3-C_7 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R^{15} ;

R^2 es H, alquilo C_1-C_3 , propenilo o R^{15} unido a C, estando dicho alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con $-OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-CN$, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-CONHNH_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2NHCOCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-NHCH_2R^{15}$, $-NHCOR^{15}$, $-NHCOCH_2OCH_3$ o R^{15} ;

R^3 es alquilo C_1-C_6 ;

R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, $-CN$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alcoxi C_1-C_6 ; y

R¹⁵ es azetidino, tetrahydrofurano, morfolino, piperazino, pirazolino, oxadiazolino, piridinino o pirimidino, estando cada uno opcionalmente sustituido con -OH, -NH₂, oxo o alquilo C₁-C₆ o -CO(alquilo C₁-C₆).

Los compuestos individuales preferidos de acuerdo con la invención incluyen los Ejemplos presentados más adelante, particularmente los Ejemplos 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127 y 128, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Todos los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por rutas convencionales tales como los procedimientos descritos en los procedimientos generales presentados más adelante, por los procedimientos específicos descritos en la sección de Ejemplos, o por procedimientos similares a los mismos. La presente invención también incluye uno cualquiera o más de estos procedimientos para preparar los compuestos de fórmula (I), además de cualquier nuevo intermedio novedoso usado en estos procedimientos.

En los siguientes procedimientos generales, R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido previamente para un compuesto de fórmula (I), a menos que se indique otra cosa.

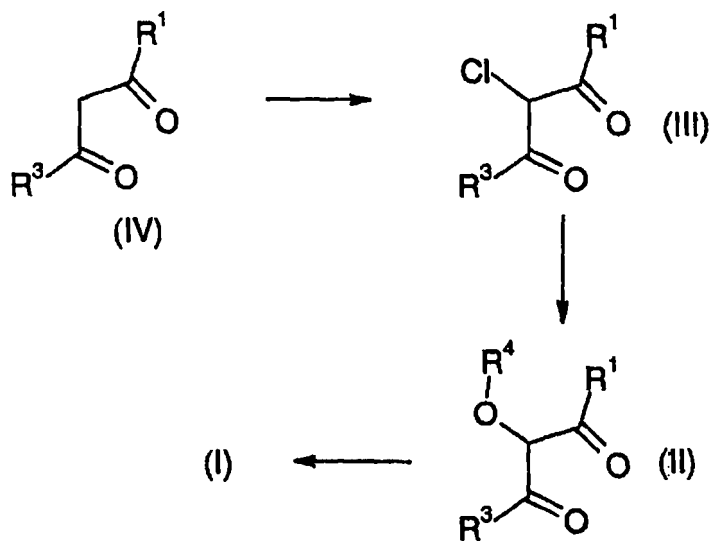
Excepto cuando R¹ o R³ es halo, -OR⁸ o -CN, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando la ruta mostrada en el Esquema 1 que se presenta a continuación.

En el Esquema 1, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por la condensación de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula

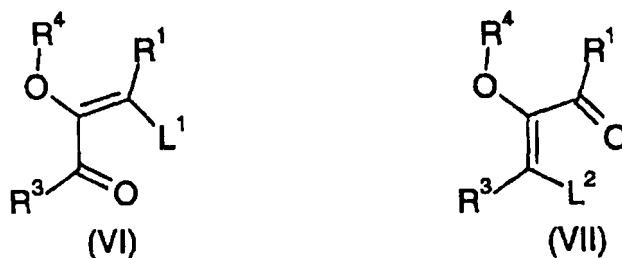


o una sal o hidrato del mismo, opcionalmente en presencia de un ácido o una base, siendo la base preferiblemente una base de amina terciaria, tal como trietilamina, y siendo el ácido preferiblemente ácido acético. En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (II) en un disolvente adecuado, tal como etanol, se trata con el compuesto de fórmula (V), o la sal o hidrato del mismo, y, si se usa, el ácido o base apropiado, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta a reflujo.

Esquema 1

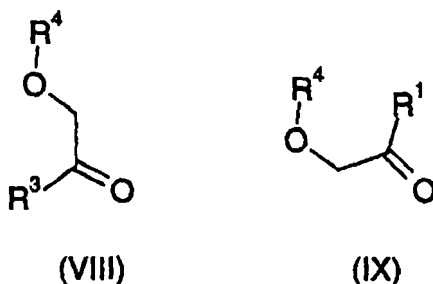


También pueden usarse equivalentes funcionales de compuestos de fórmula (II) en esta reacción. Éstos incluyen compuestos de fórmula (VI) o (VII), en las que L¹ y L², respectivamente, son grupos salientes adecuados, preferiblemente -N(alquilo C₁-C₆)₂, lo más preferiblemente -N(CH₃)₂.



De esta forma, un compuesto de fórmula (I) puede prepararse por la condensación de un compuesto de fórmula (VI) o (VII) con un compuesto de fórmula (V), o una sal o hidrato del mismo, opcionalmente en presencia de un ácido o una base, siendo la base preferiblemente una base de amina terciaria, tal como trietilamina, y siendo el ácido preferiblemente ácido acético. En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (VI) o (VII) en un disolvente adecuado, tal como etanol, se trata con el compuesto de fórmula (V), o la sal o hidrato del mismo, y, si se usa, el ácido o base apropiado, a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta a reflujo. Los compuestos de fórmula (VI) o (VII) son particularmente adecuados para la síntesis de compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es, respectivamente, H.

Los compuestos de fórmula (VI) en la que R^1 es H y L^1 es dimetilamino pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (VIII) con dimetilacetal de dimetilformamida a una temperatura elevada, preferiblemente a aproximadamente 100°C. Los compuestos de fórmula (VII) en la que R^1 es H y L^1 es dimetilamino pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (IX) en las mismas condiciones. Otros compuestos de fórmula (VI) o (VII) en las que L^1 o L^2 es dimetilamino pueden prepararse por procedimientos análogos.



Los compuestos de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (XI) en un disolvente adecuado, tal como acetona, se trata con una base adecuada, tal como carbonato de cesio, y el compuesto de fórmula (X). En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta, por ejemplo, a reflujo. Opcionalmente, puede añadirse un catalizador nucleófilo, tal como yoduro sódico o yoduro de tetrabutilamonio.

Los compuestos de fórmula (IX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula



y un compuesto de fórmula (XI) de la misma forma que un compuesto de fórmula (VIII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (X).

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (XI).

En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (III) en un disolvente adecuado, tal como acetona, se trata con un compuesto de fórmula (XI) y una base adecuada, tal como carbonato potásico o de cesio, y se calienta, preferiblemente a reflujo. Opcionalmente, puede añadirse un catalizador nucleófilo, tal como yoduro sódico o yoduro de tetrabutilamonio.

Los compuestos de fórmula (III) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un reactivo de cloración. En un procedimiento típico, una solución enfriada del compuesto de fórmula (IV) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo se trata primero con bromuro de tetrabutilamonio y clorotrimetilsilano y después con dimetilsulfóxido seco. En otro procedimiento típico, el compuesto de fórmula (IV) se trata con cloruro de sulfurilo, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como diclorometano.

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es $-OR^7$ pueden prepararse usando la ruta mostrada en el Esquema 2 que se indica a continuación, en el que R^a es alquilo C_1-C_6 y L^3 es un grupo saliente adecuado, preferiblemente trifluorometanosulfonato.

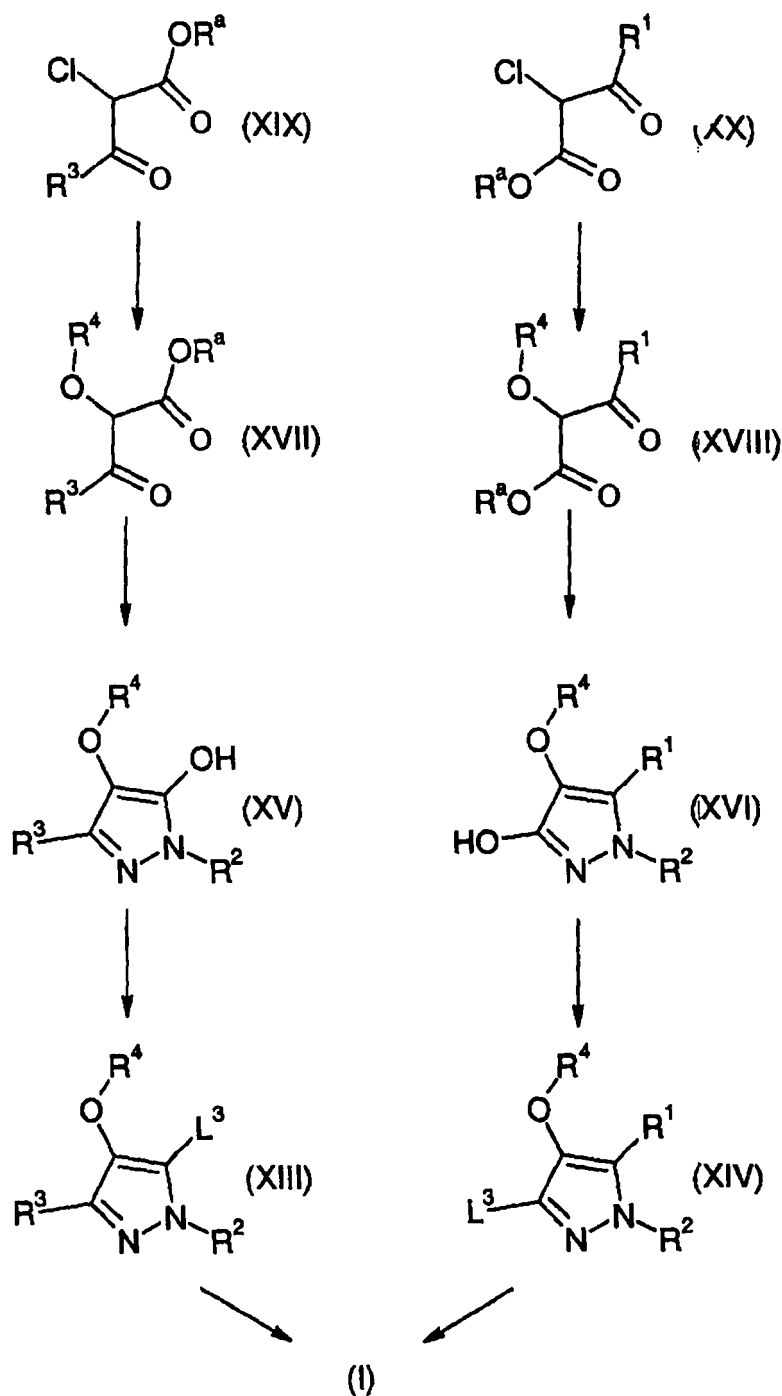
En el Esquema 2, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 es $-OR^7$ pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un alcohol de fórmula



(XXI)

en presencia de un catalizador de paladio adecuado y monóxido de carbono. En un procedimiento típico, una mezcla del compuesto de fórmula (XIII), un catalizador de paladio adecuado tal como cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenopaladio(II), el alcohol de fórmula (XXI) y, opcionalmente, un disolvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida, se calienta, preferiblemente a aproximadamente 50°C, en una atmósfera de monóxido de carbono, preferiblemente a una presión de 345 kPa.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (XIII) pueden prepararse por la modificación de un compuesto de fórmula (XV). En el caso en el que L^3 es trifluorometanosulfonato, un agente de modificación adecuado es feniltriflamida. En un procedimiento típico, en el que L^3 es trifluorometanosulfonato, una solución del compuesto de fórmula (XV) y una base adecuada, preferiblemente una base de trialkilamina tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, se trata con feniltriflamida.

El compuesto de fórmula (XV) puede prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (V), o una sal o hidrato del mismo, opcionalmente en presencia de un ácido o una base, siendo la base preferiblemente una base de amina terciaria tal como trietilamina y siendo el ácido preferiblemente ácido acético. En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado, tal como etanol, se trata con el compuesto de fórmula (V), o la sal o hidrato del mismo, y, si se usa, el ácido o base apropiado, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. En un procedimiento preferido, la mezcla de reacción se calienta a reflujo.

Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse por la reacción de un compuesto de fórmula (XIX) con un compuesto de fórmula (XI). En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado tal como acetona se trata con un compuesto de fórmula (XI) y una base adecuada, tal como carbonato de cesio o potásico, y se calienta, preferiblemente a reflujo. Opcionalmente, puede añadirse un catalizador nucleófilo tal como yoduro sódico o yoduro de tetrabutilamonio.

En el Esquema 2, los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es $-OR^7$ pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XX) de la misma forma que un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es $-OR^7$ se prepara a partir de un compuesto de fórmula (XIX) como se ha indicado anteriormente, *mutatis mutandis*.

Los clorocetoésteres de fórmula (XIX) y (XX) están disponibles en el mercado o pueden prepararse por la cloración de los correspondientes cetoésteres, por ejemplo, usando cloruro de sulfonilo.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es $-OR^7$ pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) o (XVI), respectivamente, por reacción con un compuesto de fórmula (XXI) en condiciones de deshidratación, por ejemplo, usando la reacción de Mitsunobu. En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (XV) o (XVI) en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, se trata con azodicarboxilato de dietilo, trifenilfosfina y un compuesto de fórmula (XXI).

Los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es halo pueden prepararse por la reacción, respectivamente, de un compuesto de fórmula (XV) o un compuesto de fórmula (XVI) con un agente de halogenación adecuado. En un procedimiento típico, el compuesto de fórmula (XV) o (XVI) se trata con $POCl_3$, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, para dar un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 , respectivamente, es cloro.

Los especialistas en la técnica apreciarán que, en muchos casos, los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) por transformaciones de grupos funcionales. Por ejemplo:

(a) los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es H, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, por reacción con un agente alquilante apropiado. En un procedimiento típico, una solución de un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 es H en un disolvente adecuado tal como etanol o N,N-dimetilformamida, se trata con bromuro de alquilo y una base tal como etóxido sódico o hidruro sódico y se calienta a una temperatura de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. Una combinación preferida es N,N-dimetilformamida como disolvente, hidruro sódico como base y la temperatura ambiente como la temperatura. Los ejemplos de agentes alquilantes específicos incluyen bromoacetronitrilo, 4-cloroacetoacetato de etilo, bromoacetato de metilo y clorhidrato de cloroetilamina. El uso de otros agentes alquilantes específicos se ilustra en los Ejemplos proporcionados más adelante;

(b) los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 o R^3 contiene una funcionalidad éster, pueden reducirse con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio y aluminio, para dar los correspondientes compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 o R^3 contiene un grupo hidroxilo. En un procedimiento típico, una solución del compuesto de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 o R^3 contiene un grupo éster, en un disolvente adecuado tal como éter dietílico, se trata con hidruro de litio y aluminio, preferiblemente con refrigeración a una temperatura de -78°C a 0°C ;

(c) los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 , R^2 o R^3 están sustituidos con un heterociclo de fórmula R^6 , pueden prepararse por reacciones convencionales de formación de heterociclos bien conocidas para los especialistas (véase, por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, 3ª Edición, de Gerry March o Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven, Volúmenes 1-11). Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es (2-amino-6-hidroxipirimidin-4-il)metilo pueden prepararse por la reacción secuencial de un compuesto de fórmula (I) en la que R^2 es H con cloroacetoacetato y después clorhidrato de guanidina. Estas y otras reacciones de formación de heterociclos similares se ilustran por los Ejemplos proporcionados más adelante; y

(d) los compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es $-CO_2R^5$, siendo R^5 distinto de H, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 , respectivamente, es $-CO_2H$, por hidrólisis. Típicamente, la reacción se

ES 2 283 532 T3

realizará en un disolvente adecuado, tal como etanol acuoso o 1,4-dioxano acuoso, y en presencia de una base tal como hidróxido sódico. Tal ácido puede convertirse en una amida primaria por reacción con amoníaco y un agente de acoplamiento adecuado, tal como una carbodiimida, por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida. Tal amida primaria después puede convertirse en un nitrilo por deshidratación con un agente deshidratante adecuado, tal como cloruro de fosforilo.

(e) los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³ es alquilo C₁-C₆ pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en la que R¹ o R³, respectivamente, es alquilo C₁-C₆ sustituido con halo (tal como bromo), por halogenación, usando un agente de halogenación adecuado. Convenientemente, la reacción se realiza en presencia de un disolvente, tal como un haloalcano (por ejemplo, diclorometano) y a temperatura ambiente. Los agentes de halogenación adecuados incluyen halógenos (por ejemplo, bromo) o N-halosuccinimidas (por ejemplo, N-bromosuccinimida).

Los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo -OH, -NH- o -NH₂ pueden prepararse por desprotección del correspondiente compuesto que lleva un grupo -OP¹, -NP¹ o -NHP¹, respectivamente, siendo el grupo P¹ un grupo protector adecuado. Los ejemplos de grupos protectores adecuados serán evidentes para los especialistas [véase, por ejemplo, "Protecting Groups in Organic Synthesis (Second Edition)" de Theodora W. Green y Peter G.M. Wuts, 1991, John Wiley and Sons]. Tales compuestos que llevan un grupo -OP¹, -NP¹ o -NHP¹ pueden prepararse usando las rutas descritas anteriormente, *mutatis mutandis*.

Los compuestos de fórmula (IV), (V) y (XXI) están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por procedimientos bien conocidos por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán en mezcla con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéutico adecuado seleccionado en relación con la vía de administración para la que están destinados y la práctica farmacéutica convencional.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por vía oral, bucal o sublingual, en forma de comprimidos, cápsulas, multiparticulados, geles, películas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para aplicaciones de liberación inmediata, retrasada, modificada, sostenida, pulsátil o controlada. Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse como formas de dosificación de dispersión rápida o de disolución rápida, en forma de una dispersión de alta energía, o como partículas recubiertas. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma recubierta o no recubierta, según se desee.

Tales composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos, pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), disgregantes tales como almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábica. Además, pueden incluirse agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco.

Ejemplo general

Una formulación del comprimido típicamente puede contener de 0,01 mg a 500 mg de compuesto activo, mientras que los pesos de relleno de los comprimidos pueden variar de 50 mg a 1000 mg. A continuación se ilustra un ejemplo de una formulación para un comprimido de 10 mg:

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/p</u>
Compuesto de fórmula (I) o sal	10,000*
Lactosa	64,125
Almidón	21,375
Croscarmelosa sódica	3,000
Estearato de Magnesio	1,500

* Cantidad ajustada de acuerdo con la actividad del fármaco.

Los comprimidos se fabrican por un procedimiento convencional, por ejemplo, por compresión directa o por un procedimiento de granulación en húmedo o en seco. Los núcleos de los comprimidos pueden recubrirse con recubrimientos apropiados.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina o de HPMC. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para las suspensiones acuosas y/o elixires, los compuestos de fórmula (I) pueden combi-

narse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión, y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y combinaciones de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular o subcutánea, o pueden administrarse por infusión o por técnicas de inyección sin aguja. Para tal administración parenteral, se usan de la mejor manera en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales o glucosa como para hacer que la solución sea isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben tamponarse convenientemente (preferiblemente a un pH de 3 a 9), si es necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los especialistas en la técnica.

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, el nivel de dosificación diario de los compuestos de fórmula (I) normalmente será de 0,01 a 30 mg/kg, preferiblemente de 0,01 a 5 mg/kg (en una sola dosis o en dosis divididas).

De esta forma, los comprimidos o cápsulas del compuesto de fórmula (I) pueden contener de 1 a 500 mg de compuesto activo para la administración de una sola unidad o de dos o más de una vez, según sea apropiado. En cualquier caso, el médico determinará la dosis real más adecuada para cualquier paciente individual, y ésta variará con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Las dosis anteriores son ejemplos del caso medio. Por supuesto, puede haber casos particulares en los que se requieran intervalos de dosificación superiores o inferiores, y tales casos están dentro del alcance de esta invención. La persona especialista apreciará que, en el tratamiento de ciertas afecciones, los compuestos de fórmula (I) pueden tomarse como una sola dosis cuando sea necesario o se desee.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación y convenientemente se liberan en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol desde un recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El recipiente a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (fabricados, por ejemplo, con gelatina) para uso en un inhalador o insuflador para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de fórmula (I) y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en forma de un supositorio o pesario, o pueden aplicarse tópicamente en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo fino. Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse dérmica o transdérmicamente, por ejemplo, por medio del uso de un parche cutáneo. También pueden administrarse por vía pulmonar o rectal.

También pueden administrarse por vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos pueden formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril, isotónica, con el pH ajustado, o preferiblemente, como soluciones en solución salina estéril, isotónica con el pH ajustado, opcionalmente en combinación con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Como alternativa, pueden formularse en una pomada tal como vaselina.

Para aplicación tópica a la piel, los compuestos de fórmula (I) pueden formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, pueden formularse en forma de una loción o crema adecuada, suspendidos o disueltos en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse en combinación con una ciclodextrina. Se sabe que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión y complejos que no son de inclusión con moléculas de fármaco. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y/o la propiedad de estabilidad de una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina generalmente son útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, por ejemplo, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las alfa-, beta- y gamma-ciclodextrinas son las usadas más comúnmente y se describen ejemplos adecuados en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

Se apreciará que todas las referencias en este documento al tratamiento incluyen el tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

Se prefiere la administración oral.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen realizaciones que comprenden la coadministración de un compuesto de la presente invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales, y composiciones que contienen un compuesto de la presente invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tal terapia de combinación es especialmente útil para la prevención y/o tratamiento de la infección por VIH y retrovirus relacionados que pueden producir rápidamente cepas resistentes a cualquier monoterapia. Como alternativa, pueden ser deseables agentes terapéuticos adicionales para tratar enfermedades y afecciones que resultan o acompañan a la enfermedad que se está tratando con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, en el tratamiento de una infección por VIH o por retrovirus relacionados, puede ser deseable tratar adicionalmente infecciones oportunistas, neoplasmas y otras afecciones que se producen como resultado del estado inmunocomprometido del paciente que se está tratando.

Las combinaciones preferidas de la presente invención incluyen el tratamiento simultáneo o secuencial con un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y:

(a) uno o más inhibidores de la transcriptasa inversa, tales como zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y adefovir;

(b) uno o más inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos tales como nevirapina, delavirdina y efavirenz;

(c) uno o más inhibidores de la proteasa de VIH tales como indanavir, ritonavir, saquinavir y nelfinavir;

(d) uno o más antagonistas de CCR5 tales como TAK-779;

(e) uno o más antagonistas de CXCR4 tales como AMD-3100;

(f) uno o más inhibidores de integrasa;

(g) uno o más inhibidores de la fusión viral, tales como T-20;

(h) uno o más fármacos de investigación tales como trizivir, KNI-272, amprenavir, GW-33908, FTC, PMPA, S-1153, MKC-442, MSC-204, MSH-372, DMP450, PNU-140690, ABT-378, KNI-764, DPC-083, TMC-120 o TMC-125; o

(i) uno o más agentes antifúngicos o antibacterianos, tales como fluconazol.

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la transcriptasa inversa y como agentes para tratar las infecciones por VIH puede medirse usando los siguientes ensayos.

A. Inhibición de la enzima transcriptasa inversa de VIH-1

La actividad sobre la transcriptasa inversa de los compuestos de la invención puede ensayarse como se indica a continuación. Usando la transcriptasa inversa de VIH-1 recombinante purificada (RT, EC, 2.7.7.49) obtenida por expresión en *Escherichia coli*, se estableció un sistema de ensayo en una placa de 96 pocillos para ensayar un gran número de muestras usando el sistema de ensayo de enzima Poly(rA)-oligo(dT) Reverse Transcriptase [3H]-SPA (Amersham NK9020) o el sistema de ensayo de enzima [3H]-flashplate (NEN-SMP 103) y siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron con el tampón apropiado hasta una concentración final de DMSO del 5%. La actividad inhibidora se expresó en porcentaje de inhibición con respecto al control de DMSO. La concentración a la que el compuesto inhibía la transcriptasa inversa en un 50% se expresó como CI_{50} del compuesto. Los compuestos de los ejemplos 7, 20 y 51, cuando se ensayaron de acuerdo con el procedimiento anterior, tuvieron valores de CI_{50} de, respectivamente, 39000, 3200 y 248 nanomolar.

B. Ensayo en cultivo de células de la actividad contra el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH-1)

La actividad anti-VIH de Ejemplos seleccionados de la invención se ensayó por los siguientes procedimientos.

1) Se cultivaron células SupT1 en un medio RPMI-1640 suplementado con un 10% de suero de ternero fetal y se dividieron de forma que estuvieran en la fase de crecimiento en el día de uso.

2) Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron con el medio de cultivo anterior a concentraciones predeterminadas y se distribuyeron en alícuotas de 20 μ l en una placa de 96 pocillos (concentración final de DMSO 0,1%).

3) Para preparar las células infectadas, se añadieron 100 μ l de virus RF (TCID₅₀ de 10⁷/ml) a 10⁶ células y se incubaron durante 1 hora a 37°C. Las células después se lavaron dos veces en PBS y se resuspendieron en el medio de cultivo a una densidad de 2,2 x 10⁵ células/ml. 180 μ l de estas células infectadas se transfirieron a pocillos de la placa de 96 pocillos que contenían los compuestos.

4) La placa se incubó en un incubador de CO₂ a 37°C durante 4 días. Los porcentajes de supervivencia de las células se midieron siguiendo las recomendaciones del fabricante (CellTiter 96[®] AQ_{ueous} Non-Radioactive Assay -

Promega (nº de catálogo: G5430)). La concentración a la que el compuesto inhibía el efecto citotóxico del virus en un 50% se expresó como la CE₅₀.

De esta forma, la invención proporciona:

(i) un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;

(iv) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento;

(v) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un inhibidor o modulador de la transcriptasa inversa;

(vi) un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una infección por VIH o por un retrovirus relacionado genéticamente, o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA);

(vii) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento que tenga actividad inhibidora o moduladora de la transcriptasa inversa;

(viii) el uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal, solvato o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH o por un retrovirus relacionado genéticamente, o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA); y

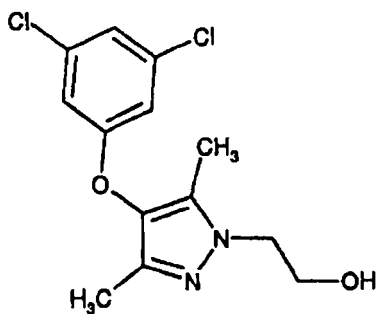
(ix) ciertos nuevos intermedios descritos en este documento.

Los siguientes Ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de fórmula (I). La síntesis de ciertos intermedios usados en este documento se describe en la sección de Preparaciones que sigue a los Ejemplos.

En todos los casos, los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H fueron coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos (δ) característicos se proporcionan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para designar a los picos principales: por ejemplo, s, single-
te; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; m, multiplete; a, ancho. Se han usado las siguientes abreviaturas: HRMS, espectrometría de masas de alta resolución; hplc, cromatografía líquida de alta resolución; nOe, efecto nuclear de Overhauser; p.f., punto de fusión; CDCl₃, deuterocloroformo; D₆-DMSO, deuterodimetilsulfóxido; CD₃OD, deuterometanol. Cuando se ha usado la cromatografía de capa fina (TLC), se refiere a TLC de gel de sílice usando placas 60 F₂₅₄ de gel de sílice, R_f es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente de disolvente en una placa de TLC.

Ejemplo 1

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il]etanol



Se añadió 2-hidroxietil hidrazina (21,5 μ l, 0,316 mmol) a una solución agitada de la β -dicetona de la Preparación 1 (75 mg, 0,287 mmol) en etanol (2,9 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la solución naranja resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y salmuera (10 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite viscoso naranja.

ES 2 283 532 T3

El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con pentano:acetato de etilo (10:1, en volumen) y después con diclorometano, proporcionando el compuesto del título (32 mg) en forma de un polvo blanco, p.f. 114-115°C.

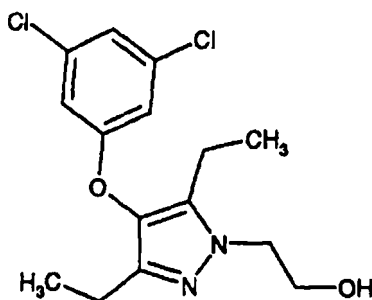
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,08 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,30 (t, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,79 (s, 2H), 7,01 (s, 1H),

LRMS (Espectro de Masas de Baja Resolución) (termonebulización): m/z [MH^+] 301.

Microanálisis: Encontrado: C, 51,76; H, 4,64; N, 9,20, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ requiere C, 51,85; H, 4,69; N, 9,30%.

Ejemplo 2

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etanol



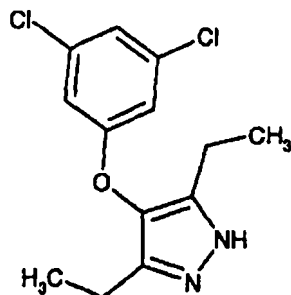
Se añadieron secuencialmente 3,5-diclorofenol (501 mg, 3,07 mmol), carbonato potásico (467 mg, 3,38 mmol) y finalmente yoduro sódico (461 mg, 3,07 mmol) a una solución agitada de la clorocetona de la Preparación 2 (500 mg, 3,07 mmol) en acetona (15 ml), a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, produciendo una suspensión naranja/roja. La mezcla se calentó a reflujo durante 22,5 horas, produciendo una suspensión amarilla. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la acetona se retiró a presión reducida en una campana de ventilación (precaución: posible resto de gas lacrimógeno). El residuo se diluyó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con diclorometano (1x20 ml, 2x10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-heptanodiona en forma de un aceite naranja bruto (777 mg). Una porción de la 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-heptanodiona bruta (250 mg, aprox. 0,865 mmol) se disolvió en etanol (8,6 ml) y se trató con 2-hidroxietil hidrazina (65 μl , 0,951 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 horas produciendo una solución roja. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico 2 M (10 ml), una solución 1 N de hidróxido sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite naranja (102 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol:diclorometano (5:95, en volumen), proporcionando el compuesto del título (23 mg) en forma de un aceite naranja que solidificó hasta un sólido céreo tras reposo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,08 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 3,69 (s a, 1H), 4,02 (m, 4H), 6,76 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 329.

Ejemplo 3

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol



ES 2 283 532 T3

Una mezcla de la cloracetona de la Preparación 2 (5 g, 30,8 mmol), 3,5-diclorofenol (5 g, 30,8 mmol), carbonato de cesio (10 g, 30,8 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, se retiró un sólido por filtración y se lavó con diclorometano (100 ml). Los filtrados reunidos se concentraron a presión reducida. El producto bruto se disolvió en etanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (1,5 ml, 30,8 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter:pentano (1:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5,5 g) en forma de un aceite amarillo que solidificó tras reposo, dando un sólido amarillo, p.f. 114-115°C.

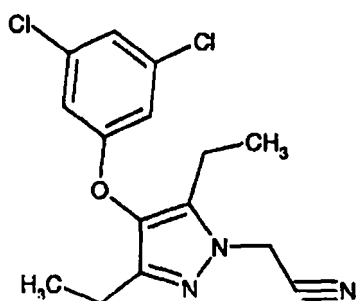
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,15 (6H, t), 2,48 (4H, q), 6,78 (2H, s), 6,95 (1H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 285.

Microanálisis: Encontrado: C, 54,93; H, 5,05; N, 9,94, C₁₃H₁₄Cl₂N₂O requiere C, 54,75; H, 4,95; N, 9,82%.

Ejemplo 4

[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetonitrilo



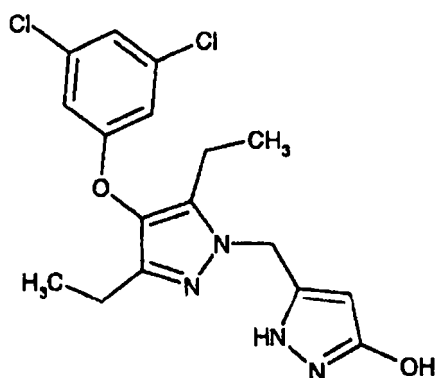
Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 470 mg, 11,8 mmol) a una solución agitada de 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol (3 g, 10,5 mmol, Ejemplo 3) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 minutos, tiempo durante el cual se desprendió hidrógeno y después se añadió bromoacetonitrilo (0,81 ml, 11,6 mmol). La solución amarilla se volvió parda oscura y se formó un precipitado. Se añadió más N,N-dimetilformamida seca (5 ml) para ayudar a la disolución y después de 45 minutos la mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (1 ml). La mezcla se repartió entre agua (150 ml) y dietiléter (2x150 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, proporcionando el compuesto del título (3,2 g) en forma de un polvo amarillo, p.f. 70-72°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,14 (6H, m), 2,38 (2H, q), 2,56 (2H, q), 4,92 (2H, s), 6,75 (2H, s), 7,00 (1H, s).

Microanálisis: Encontrado: C, 55,43; H, 4,69; N, 12,71. C₁₅H₁₅Cl₂N₃O requiere C, 55,57; H, 4,60; N, 12,96%.

Ejemplo 5

5-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]-1H-pirazol-3-ol



ES 2 283 532 T3

Una mezcla del éster (120 mg, 0,29 mmol) de la Preparación 3, hidrato de hidrazina (16 mg, 0,29 mmol) y etanol (5 ml) se agitó y se calentó a 60°C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el sólido blanco resultante se agitó en acetato de etilo y después se recogió por filtración, dando el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 142-144°C.

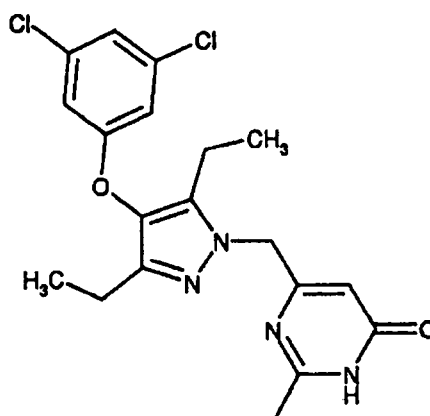
¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,89 (3H, t), 0,99 (3H, t), 2,26 (2H, q), 2,45 (2H, q), 5,01 (2H, s), 5,19 (1H, s), 6,88 (2H, s), 7,21 (1H, s).

LRMS (electronebulización): m/z [M-H⁺] 379.

Microanálisis: Encontrado: C, 55,39; H, 4,72; N, 14,69. C₁₇H₁₈Cl₂N₄O₂ requiere C, 53,56; H, 4,76; N, 14,69%.

Ejemplo 6

6-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]-2-metil-4(3H)-pirimidinona



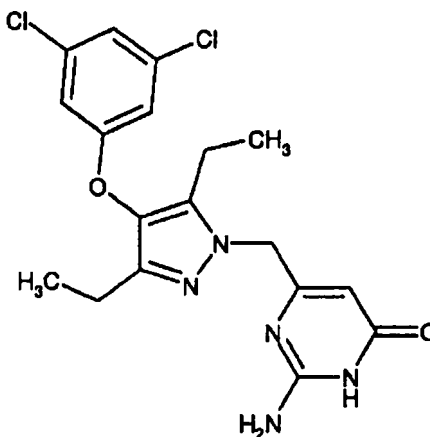
Una mezcla del éster (140 mg, 0,34 mmol) de la Preparación 3, clorhidrato de acetamidina (95 mg, 1,0 mmol), etóxido sódico (68 mg, 1,0 mmol) y etanol (5 ml) se agitó y se calentó a 70°C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (50 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de una espuma blanca (100 mg).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,10 (3H, t), 1,19 (3H, t), 2,48 (7H, m), 5,08 (2H, s), 5,72 (1H, s), 6,82 (2H, s), 7,03 (1H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 407.

Ejemplo 7

2-Amino-6-[[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]-4(3H)-pirimidinona



Una mezcla del éster (150 mg, 0,365 mmol) de la Preparación 3 y clorhidrato de guanidina (104 mg, 1,08 mmol) y etóxido sódico (73 mg, 1,08 mmol) en etanol (5 ml) se agitó y se calentó a 70°C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en

ES 2 283 532 T3

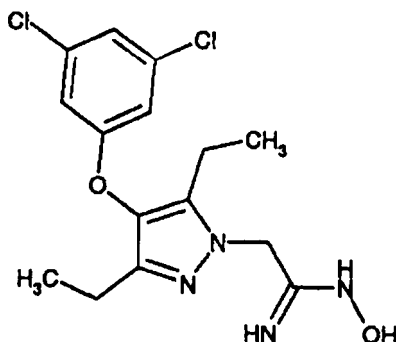
diclorometano (50 ml), se lavó con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco (90:10:1, en volumen), dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30 mg), p.f. 238-240°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 0,91 (3H, t), 0,99 (3H, t), 2,29 (2H, q), 2,44 (2H, q), 4,75 (1H, s), 4,81 (2H, s), 6,58 (2H, s a), 6,87 (2H, s), 7,22 (1H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 408.

Ejemplo 8

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-N-hidroxietanimidamida



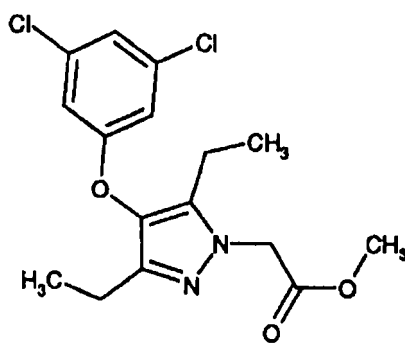
Se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (1,1 g, 15,8 mmol) y carbonato potásico (2,1 g, 15,2 mmol) a una suspensión del nitrilo (1 g, 3,1 mmol) del Ejemplo 4 en una mezcla de metanol (25 ml) y agua (10 ml), que después se calentó a reflujo durante 3 días. Después de la refrigeración, la mezcla se extrajo con diclorometano (2x250 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, produciendo el producto en forma de un sólido blanco (1,1 g), p.f. 128-130°C.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ = 1,10 (6H, m), 2,40 (2H, q), 2,60 (2H, q), 4,65 (2H, s), 6,90 (2H, s), 7,10 (1H, s).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 357.

Ejemplo 9

[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetato de metilo



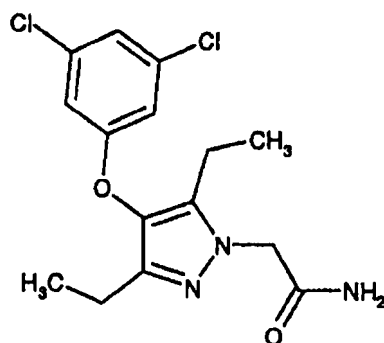
Se añadieron bromoacetato de metilo (984 μl, 10 mmol) y después hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 801 mg, 20,1 mmol) a una solución agitada del pirazol (2,6 g, 9,12 mmol) del Ejemplo 3 en N,N'-dimetilformamida seca (25 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 a 0°C hora, se añadió agua enfriada con hielo (100 ml) y la mezcla se extrajo con éter (3x50 ml). Las capas de éter reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (20:80, en volumen), proporcionando el compuesto del título (780 mg) en forma de un aceite amarillo que cristalizó parcialmente tras reposo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,10 (6H, m), 2,44 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,80 (2H, s), 6,69 (2H, s), 6,99 (1H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 357.

Ejemplo 10

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetamida



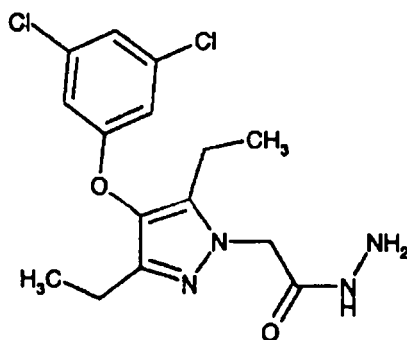
Se añadió 1,1'-carbonil diimidazol (71 mg, 0,44 mmol) a una solución agitada del ácido (125 mg, 0,36 mmol) de la Preparación 4 en N,N-dimetilformamida seca a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió amoníaco acuoso concentrado ($d = 0,880 \text{ g/cm}^3$, aprox., 0,1 ml, aprox., 11,8 mmol) y se continuó agitando durante 10 minutos. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg), p.f. 164-166°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1,15$ (6H, m), 2,50 (4H, m), 4,70 (2H, s), 5,50 (1H, s a), 6,21 (1H, s a), 6,78 (2H, s), 7,04 (1H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 342.

Ejemplo 11

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetohidrazida



Se añadió hidrato de hidrazina (520 μl , 10,9 mmol) a una solución del éster (780 mg, 2,18 mmol) del Ejemplo 9 en etanol (25 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, el precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter (50 ml), produciendo el compuesto del título (550 g) en forma de un sólido blanco, p.f. $>250^\circ\text{C}$.

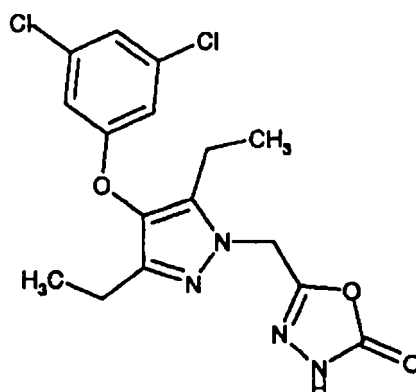
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) $\delta = 1,10$ (6H, m), 2,39 (2H, q), 2,55 (2H, q), 4,72 (2H, s), 6,93 (2H, s), 7,09 (1H, s).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 357.

ES 2 283 532 T3

Ejemplo 12

5-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona



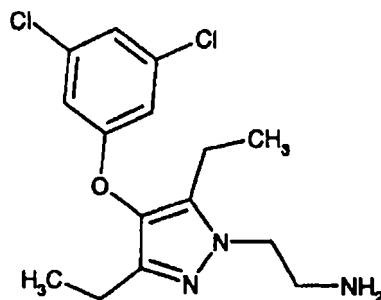
Una solución agitada de la hidrazida (275 mg, 0,77 mmol) del Ejemplo 11 y 1,1'-carbonil diimidazol (187 mg, 1,16 mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen), produciendo el compuesto del título (112 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 138-142°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,10 (6H, m), 2,40 (2H, q), 2,55 (2H, q), 5,07 (2H, s), 6,76 (2H, s), 6,98 (1H, s), 10,45 (1H, s a).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 383.

Ejemplo 13

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etilamina



Una mezcla del pirazol (390 mg, 1,37 mmol) del Ejemplo 3 y clorhidrato de cloroetilamina (238 mg, 2,05 mmol) se agitó y se calentó a 150°C durante 24 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y diclorometano (2x50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (90:10, en volumen), produciendo el compuesto del título (244 mg) en forma de un aceite pardo.

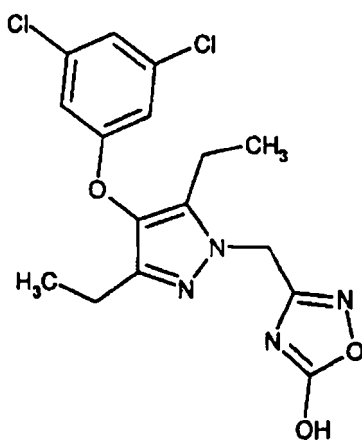
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,09 (6H, m), 2,41 (2H, q), 2,52 (2H, q), 3,18 (2H, t), 4,02 (2H, t), 6,78 (2H, s), 6,99 (1H, s).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 330.

Microanálisis: Encontrado: C, 52,28; H, 5,70; N, 11,75. C₁₅H₁₉Cl₂N₃O.H₂O requiere C, 52,03; H, 6,11; N, 12,14%.

Ejemplo 14

3-{[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-ol



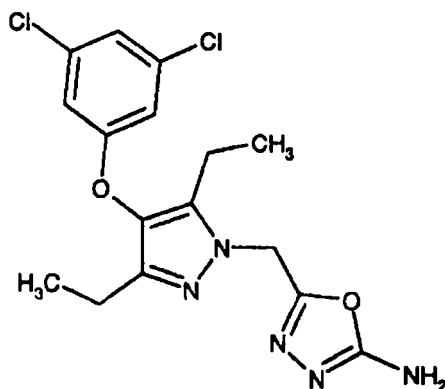
Se añadió cloroformiato de etilo (0,30 ml, 3,08 mmol) a una solución agitada de la amidoxima del Ejemplo 8 (500 mg, 1,39 mmol) en piridina (8 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de agua (4 ml), tetrahydrofurano (4 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días más. La solución resultante se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen), produciendo un sólido blanco. El sólido se disolvió en una mezcla de tetrahydrofurano (1 ml) y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml) y después se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución resultante se diluyó con ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2x50 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando el compuesto del título (113 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 94-96°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,14 (m, 6H), 2,56 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [M-(H⁺)] 381.

Ejemplo 15

5-{[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-amina



Se añadió bromuro de cianógeno (49 mg, 0,462 mmol) a una solución agitada de la hidrazida del Ejemplo 11 (150 mg, 0,420 mmol) en etanol (30 ml), a temperatura ambiente, en una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida, dando un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (98:1,75:0,25, en volumen), proporcionando el compuesto del título (71 mg) en forma de un polvo blanco, p.f. 226-228°C.

ES 2 283 532 T3

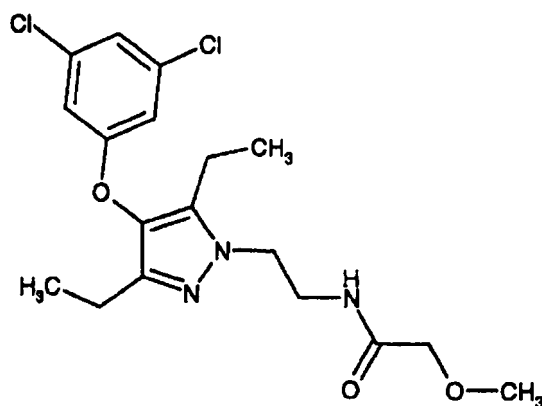
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,00 (m, 6H), 2,29 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,07 (s, 2H), 7,24 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 382.

Microanálisis: Encontrado: C, 49,82; H, 4,52; N, 17,81. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 49,69; H, 4,56; N, 18,11%.

Ejemplo 16

N-{2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-diethyl-1H-pirazol-1-il]etil}-2-metoxiacetamida



Una solución del pirazol del Ejemplo 13 (53 mg, 0,161 mmol), clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (34 mg, 0,178 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (22 mg, 0,178 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió a una solución agitada de ácido metoxiacético (14,2 μl , 0,178 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y después se concentró en una corriente de nitrógeno, dando un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (54 mg) en forma de un sólido pardo, p.f. 75-76°C.

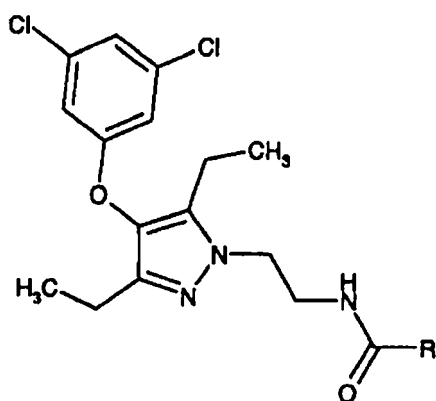
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,08 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,21 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 400; $[\text{M}-(\text{H}^+)]$ 398.

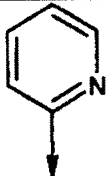
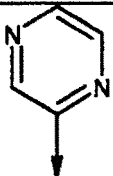
Microanálisis: Encontrado: C, 54,09; H, 5,79; N, 10,39. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ requiere C, 54,01; H, 5,79; N, 10,50%.

Ejemplos 17 y 18

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de fórmula general:

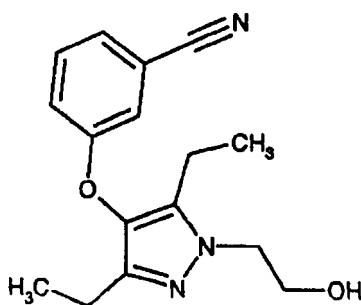


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 16, usando el apropiado material de partida ácido y el pirazol del Ejemplo 13.

Ejemplo No.	R	LRMS (termonebulización)	Datos Analíticos
17		m/z [MH ⁺] 433	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,06 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,52 (s a, 2H), 8,55 (m, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 57,01; H, 5,08; N, 11,94. C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ requiere C, 58,21; H, 5,12; N, 12,03%.
18		m/z [MH ⁺] 434	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 6,79 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 8,22 (s a, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 9,40 (s, 1H).

Ejemplo 19

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



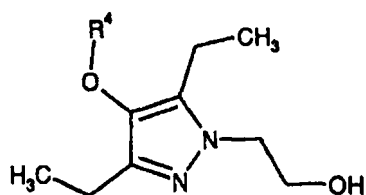
Una mezcla de la clorocetona de la Preparación 2 (243 mg, 1,50 mmol), 3-cianofenol (155 mg, 1,50 mmol), carbonato de cesio (488 mg, 1,50 mmol) y acetona (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la refrigeración, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida, dando un aceite pardo. El aceite se disolvió en etanol (10 ml), se añadió hidroxietilhidrazina (114 mg, 1,50 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida. Se lavó una solución del residuo en diclorometano (10 ml) se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (5 ml) y agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (80 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,68 (s a, 1H), 4,07 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (d, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 286; [MNa⁺] 308.

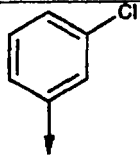
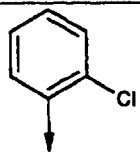
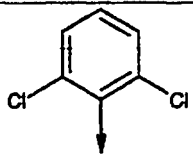
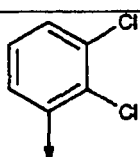
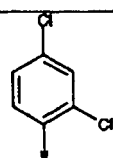
Ejemplos 20 a 38

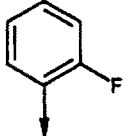
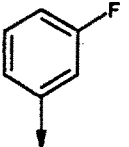
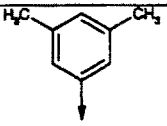
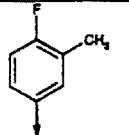
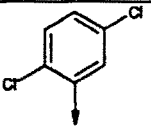
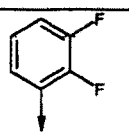
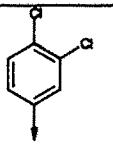
Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:

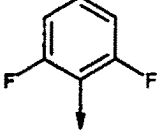
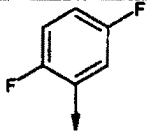
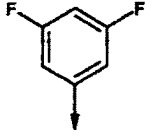


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 19, usando los apropiados fenoles y la clorocetona de la Preparación 2.

Ejemplo No.	R ⁴	LRMS (electronebulización)	Datos Analíticos
20		m/z [MH ⁺] 314.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,25 (q, 2H), 2,40 (q, 2H), 3,78 (s a, 1H), 4,00 (m, 4H), 7,34 (s, 2H).
21		m/z [MH ⁺] 320	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,56 (s a, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,72 (s, 1H). Masa Exacta: Encontrada: 320,1165 [MH ⁺]; C ₁₆ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ requiere 320,1161 [MH ⁺].
22		m/z [MH ⁺] 304	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 4,60 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 7,14 (m, 2H).
23		m/z [MH ⁺] 295.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 2,41 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 3,78 (s a, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,81 (m, 2H), 7,21

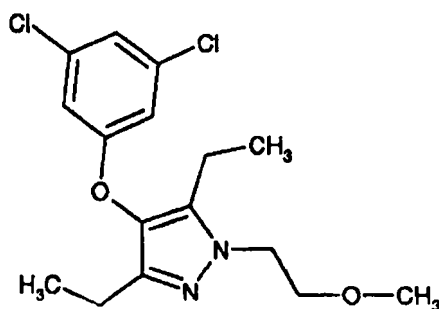
			(m, 2H), Microanálisis: encontrado: C, 60,88; H, 6,49; N, 9,40. $C_{15}H_{19}ClN_2O_2$ requiere C, 61,12; H, 6,50; N, 9,50%.
24		m/z [MH ⁺] 295.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,09 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,79 (s a, 1H), 4,05 (m, 4H), 6,78 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,98 (d, 1H) 7,19 (t, 1H).
25		m/z [MH ⁺] 295.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,40 (d, 1H).
26		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 1,01 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,84 (s a, 1H), 3,99 (m, 4H), 7,01 (t, 1H), 7,30 (d, 2H). Masa Exacta: Encontrada: 329,0822 [MH ⁺]; $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ requiere 329,0818 [MH ⁺].
27		m/z [MH ⁺] 328.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,10 (t, 1H).
28		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,08 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,09 (d, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,66; H 5,54; N, 8,12. $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_2$ requiere C, 54,72; H, 5,51; N, 8,51%.

29		m/z [MH ⁺] 279.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,79 (s a, 2H), 4,06 (m, 4H), 6,71 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,12 (m, 1H).
30		m/z [MH ⁺] 279.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 1,09 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,43 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,78 (s a, 1H), 4,04 (m, 4H), 6,59 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 7,20 (m, 2H).
31		m/z [MH ⁺] 289.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,90 (s a, 1H), 4,05 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 6,62 (s, 1H).
32		m/z [MH ⁺] 293.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,09 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,31 (q, 2H), 3,83 (s a, 1H), 4,03 (m, 4H), 6,60 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,88 (m, 1H).
33		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 4,06 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,34 (d, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,84; H, 5,67; N, 8,48. C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 54,72; H, 5,51; N, 8,51%.
34		m/z [MH ⁺] 297.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 1,09 (3, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,68 (s a, 1H), 4,01 (m, 4H), 6,47 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,86 (m, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 60,57; H, 6,23; N, 9,52. C ₁₅ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 60,80; H, 6,12; N, 9,45%.
35		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,73 (s a, 1H), 4,08 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

			Microanálisis: Encontrado: C, 54,70, H, 5,54; N, 8,50. C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 54,72; H, 5,51; N, 8,51%.
36		m/z [MH ⁺] 297.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,08 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,49 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,81 (s a, 1H), 3,99 (m, 4H), 6,91 (m, 2H), 6,99 (m, 1H).
37		m/z [MH ⁺] 297.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,70 (s a, 1H), 4,06 (m, 4H), 6,46 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 7,08 (m, 1H).
38		m/z [MH ⁺] 297.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 1,08 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,72 (s a, 1H), 4,05 (m, 4H), 6,43 (m, 3H).

Ejemplo 39

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol

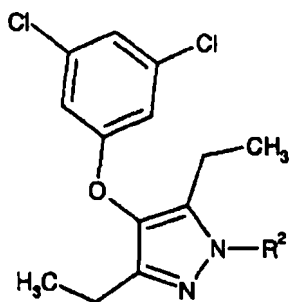


Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 34 mg, 0,850 mmol) a una solución agitada del 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol del Ejemplo 3 (200 mg, 0,701 mmol) y bromuro de metoxietilo (117 mg, 0,850 mmol) en N,N- dimetilformamida seca (2 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 45 minutos, tiempo durante el cual se desprendió hidrógeno y la solución amarilla se volvió parda oscura. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:dietiléter (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (140 mg) en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,09-1,15 (m, 6H), 2,41-2,49 (q, 2H), 2,51-2,57 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,74-3,78 (t, 2H), 4,15-4,17 (t, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 343.Microanálisis: Encontrado: C, 56,25; H, 5,94; N, 7,95. C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₂ requiere C, 55,99; H, 5,87; N, 8,16%.

Ejemplos 40 y 41

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:

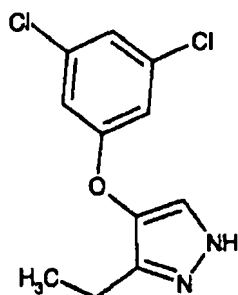


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 39, usando los apropiados haluros y el pirazol del Ejemplo 3.

Ejemplo No.	R ²	LRMS (termonebulización)	Datos Analíticos
40		m/z [MH ⁺] 329.	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,13-1,18 (m, 6H), 2,45 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,37 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,02 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,72; H, 5,46; N, 8,40. C ₁₅ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ requiere C, 54,72; H, 5,51; N, 8,51%.
41		m/z [MH ⁺] 299.	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,15 (m, 6H), 2,48 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,82 (s, 2H), 7,01 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 56,08; H, 5,37; N, 9,29; C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O requiere C, 56,20; H, 5,39; N, 9,36%.

Ejemplo 42

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol



ES 2 283 532 T3

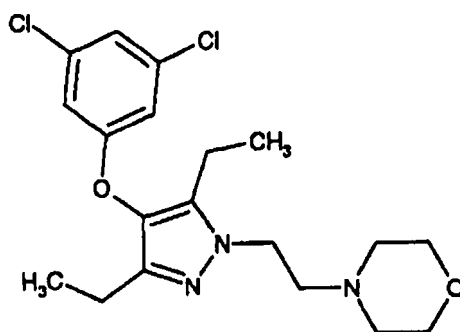
Una solución de la enamina de la Preparación 6 (2,88 g, 10,0 mmol) e hidrato de hidrazina (0,49 ml, 10,0 mmol) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de la refrigeración, se añadió más hidrato de hidrazina (0,49 ml, 10,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la refrigeración la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen) y después con ciclohexano:acetato de etilo (60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del título (620 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1,23 (t, 3H), 2,66 (q, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,40 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 257; [$\text{M}-(\text{H}^+)$] 255.

Ejemplo 43

4-{2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil}morfolina



Se añadió gota a gota tetróxido de osmio (1,00 ml de una solución al 2,5% p/v en *tert*-butanol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 64 (3,00 g, 9,23 mmol) y peryodato sódico (4,93 g, 23,1 mmol) en acetona (90 ml) y agua (30 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos se formó un precipitado blanco y la suspensión se agitó durante 3 horas más. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo un aldehído intermedio. Se disolvió una alícuota del aldehído (100 mg, 0,305 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añadieron morfolina (30 mg, 0,344 mmol) y ácido acético glacial (17,1 μl , 0,305 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (95 mg, 0,451 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla resultante se diluyó con diclorometano (20 ml) y se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (125 mg) en forma de un aceite incoloro.

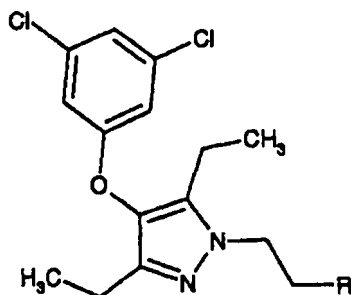
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,06 (m, 6H), 2,12 (m, 8H), 2,75 (t, 2H), 3,64 (m, 4H), 4,04 (t, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 398.

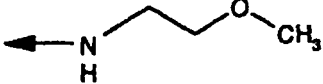
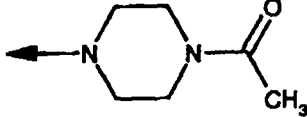
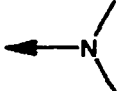
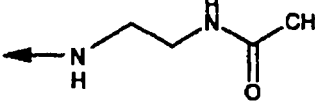
Microanálisis: Encontrado: C, 57,18; H, 6,31; N, 10,36. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ requiere C, 57,29; H, 6,33; N, 10,55%.

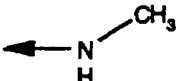
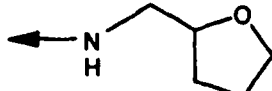
Ejemplos 44 a 49

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de fórmula general:



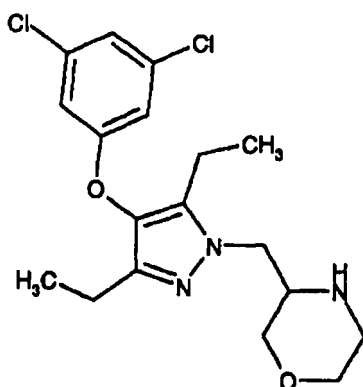
se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 43, usando el apropiado material de partida de amina y el pirazol del Ejemplo 64.

Ejemplo No.	R	LRMS (termonebulización)	Datos Analíticos
44		m/z [MH ⁺] 386.	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09-1,17 (m, 6H), 2,40-2,47 (q, 2H), 2,50-2,56 (q, 2H), 2,80-2,82 (t, 2H), 3,07-3,11 (t, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,47-3,51 (t, 2H), 4,09-4,11 (t, 2H), 6,81 (s, 2H) 7,01 (s, 1H).
45		m/z [MH ⁺] 439.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,04 (m, 6H), 2,00 (s, 3H), 2,38 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,77 (q, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,92 (s, 1H).
46		m/z [MH ⁺] 356.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,05 (m, 6H), 2,23 (s, 6H), 2,38 (q, 2H), 2,45 (q, 2H), 2,69 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).
47		m/z [MH ⁺] 413.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 1,08 (m, 6H), 1,59 (s, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,28

			(m, 2H), 4,02 (m, 2H), 6,09 (s a, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,95 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 54,86; H, 6,32; N, 13,33. $C_{19}H_{26}Cl_2N_4O_2$ requiere C 55,21; H, 6,34; N, 13,55%. p.f. 69-70°C.
48		m/z [MH ⁺] 342.	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,08 (m, 7H), 2,39 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,49 (q, 2H), 3,00 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,96 (s, 1H).
49		m/z [MH ⁺] 412.	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 1,05 (m, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 2,42 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,98 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 57,78; H, 6,68; N, 9,90. $C_{20}H_{27}Cl_2N_3O_2$ requiere C 58,13; H, 6,61; N, 10,17%.

Ejemplo 50

3-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]metil]morfolina



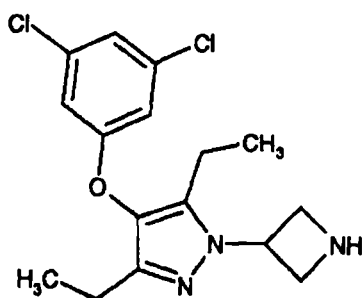
Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 37 mg, 0,925 mmol) a una solución agitada del mesilato de la Preparación 11 (273 mg, 0,925 mmol) y el pirazol del Ejemplo 3 (220 mg, 0,772 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (4 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 50°C durante 3 horas, tiempo durante el cual la solución amarilla se volvió parda oscura. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en acetato de etilo (20 ml) se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró a presión reducida, dando un aceite pardo. El aceite se disolvió en diclorometano (3 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (2x5 ml). Las fases acuosas reunidas se neutralizaron con carbonato sódico sólido y se extrajeron con acetato de etilo (3x20 ml). Las capas de acetato de etilo reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (3 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,87 (d, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,00 (1H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 384.

Ejemplo 51

1-(3-Azetidinil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol



Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 30 mg, 0,750 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 3 (200 mg, 0,702 mmol) y metanosulfonato de 1-benzhidril-3-azetidino (222 mg, 0,702 mmol) (véase J. Org. Chem., **1972**, 37, 3953) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (30 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con éter (2x50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite pardo. El aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, proporcionando el intermedio (60 mg) en forma de un aceite amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (20 µl, 0,182 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (5 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se

ES 2 283 532 T3

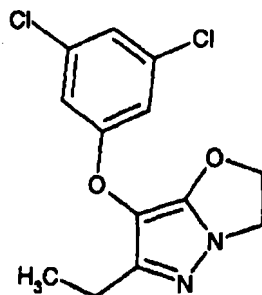
purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (17 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 2,48 (m, 4H), 3,87 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 5,07 (q, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,01 (m, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 340.

Ejemplo 52

7-(3,5-Diclorofenoxi)-6-etil-2,3-dihidropirazolo[5,1-b][1,3]oxazol



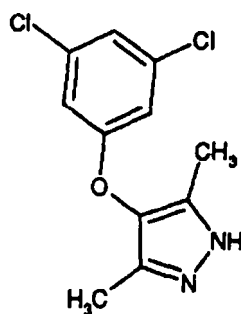
El triflato de la Preparación 15 (282 mg, 0,500 mmol), tributilvinilestano (175 μl, 0,600 mmol), dibencilideno acetona de paladio (23 mg, 0,025 mmol), trifenilarsina (12 mg, 0,040 mmol) y cloruro de litio (64 mg, 1,50 mmol) se calentaron en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (34 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,03 (t, 2H), 6,89 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 299.

Ejemplo 53

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol



Una mezcla de 3-cloro-2,4-pentanodiona (5,00 g, 37,0 mmol), 3,5-diclorofenol (6,03 g, 37,0 mmol), carbonato de cesio (12,0 g, 37,0 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio se disolvió en etanol (30 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (1,85 g, 37,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (30:70, en volumen), proporcionando el compuesto del título (3,00 g) en forma de un aceite amarillo que solidificó tras reposo, dando un sólido amarillo, p.f. 85-87°C.

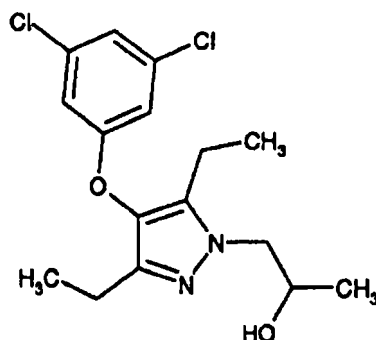
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 6H), 5,24 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 257.

Microanálisis: Encontrado: C, 49,58; H, 4,06; N, 11,05. C₁₁H₁₀Cl₂N₂O·0,4H₂O requiere C, 49,98; H, 4,12; N, 10,60%.

Ejemplo 54

1-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-2-propanol



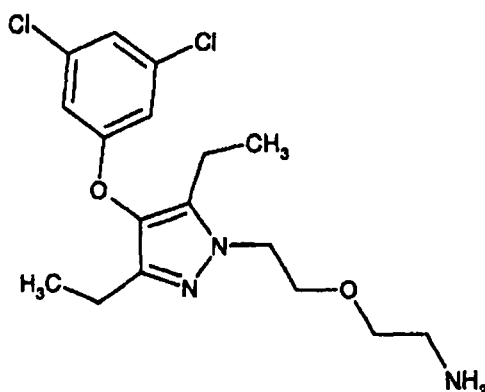
Se añadió gota a gota tetróxido de osmio (1,00 ml de una solución al 2,5% p/v en *tert*-butanol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 64 (3,00 g, 9,23 mmol) y peryodato sódico (4,93 g, 23,1 mmol) en acetona (90 ml) y agua (30 ml) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se formó un precipitado blanco y la suspensión se agitó durante 3 horas más. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) y la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo el aldehído intermedio. Una alícuota del aldehído (250 mg, 0,765 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml) y se almacenó en una atmósfera de nitrógeno. En un matraz separado, se añadió tricloruro de cerio anhidro (377 mg, 1,53 mmol) a una solución agitada de bromuro de metil magnesio (0,51 ml de una solución 3 M en éter, 1,53 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se añadió gota a gota el aldehído en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó durante 12 horas y la reacción después se inactivó con ácido acético acuoso 1 M a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (70:30, en volumen), proporcionando el compuesto del título (30 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,21 (d, 2H), 2,40 (q, 2H), 2,47 (q, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,24 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 343.

Ejemplo 55

2-{2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etoxi}etanamina



Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 24 mg, 0,600 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 2 (100 mg, 0,303 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (4 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió clorhidrato de 2-cloroetilamina (53 mg, 0,455 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0°C, se añadieron más hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 24 mg, 0,600 mmol) y clorhidrato de 2-cloroetilamina (53 mg, 0,455 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó por la adición de agua (5 ml) y se extrajo con éter (10 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M

ES 2 283 532 T3

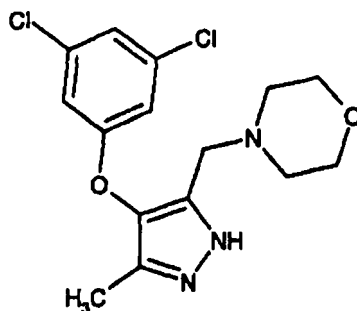
(30 ml). El ácido se neutralizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con éter (3x20 ml). Las capas de éter reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (21 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 372.

Ejemplo 56

4-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]morfolina



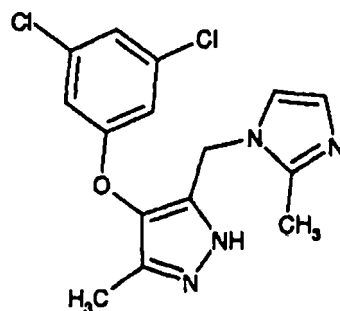
Se añadió en una porción morfolina (140 µl, 1,59 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 8 (200 mg, 0,531 mmol) en isopropanol (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,13 (s, 3H), 2,42 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 3,64 (m, 4H), 6,79 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 342.

Ejemplo 57

4-[3,5-Diclorofenoxi]-3-metil-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-pirazol

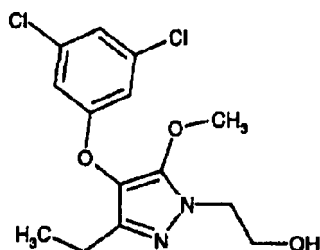


Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 32 mg, 0,800 mmol) a una solución agitada de 2-metilimidazol (65 mg, 0,800 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadió el bromuro de la Preparación 8 (100 mg, 0,261 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en acetato de etilo (20 ml) se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4,5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (10 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,03 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 337.

Ejemplo 58

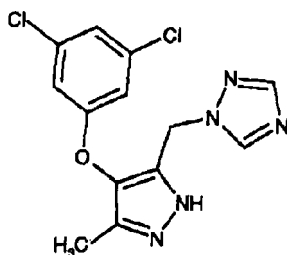
2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-metoxi-1H-pirazol-1-il]etanol

Se disolvió el triflato de la Preparación 15 (282 mg, 0,500 mmol) en metanol (3 ml) y se añadió en una porción cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (18 mg, 0,025 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C en una atmósfera de monóxido de carbono (345 kPa) durante 10 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite pardo. El aceite se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (0,5 ml), ácido acético glacial (1,0 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno, dando un sólido amarillo y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:acetonitrilo (95:5, en volumen) y después diclorometano:acetonitrilo (90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (6 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,23 (m, 4H), 6,87 (s, 2H), 7,09 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 331.

Ejemplo 59

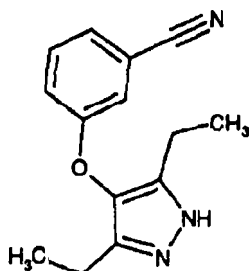
1-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-1H-1,2,4-triazol

Se calentó una suspensión del bromuro de la Preparación 8 (100 mg, 0,264 mmol), 1,2,4-triazol (92 mg, 1,32 mmol) y carbonato sódico (140 mg, 1,32 mmol) en tolueno (5 ml) a 100°C durante 12 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite transparente. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco (95:4,5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (62 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,16 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,04 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 324.

Ejemplo 60

3-[(3,5-Dietil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo

ES 2 283 532 T3

Se añadió hidrato de hidrazina (153 μ l, 3,14 mmol) a una solución agitada de la β -dicetona de la Preparación 9 (771 mg, 3,14 mmol) en etanol (16 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (75:25, en volumen), proporcionando el compuesto del título (712 mg) en forma de un sólido amarillo, p.f. 81-84°C.

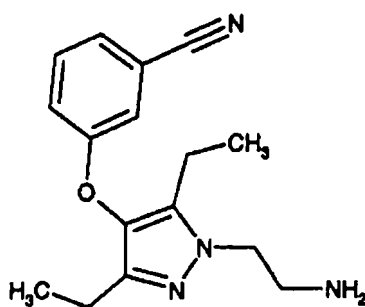
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (t, 6H), 2,47 (q, 4H), 7,11 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,35 (t, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 242.

Microanálisis: Encontrado: C, 69,03; H, 6,43; N, 17,20. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,13\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 69,02; H, 6,31; N, 17,25%.

Ejemplo 61

3-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



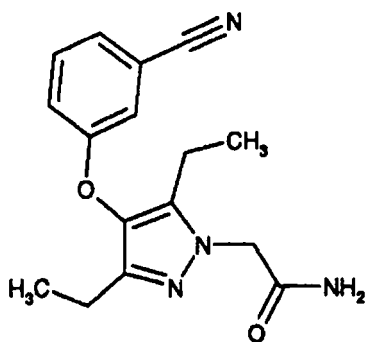
Se calentaron el pirazol del Ejemplo 60 (200 mg, 0,829 mmol) y clorhidrato de 2-cloroetilamina (144 mg, 1,24 mmol) en forma de un fundido a 150°C durante 17 horas. Después de la refrigeración, el sólido se disolvió en carbonato sódico ácido acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con diclorometano (2x10 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 2 M (20 ml) y la capa acuosa se neutralizó con carbonato sódico sólido y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando una goma naranja. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (90:10) y después con diclorometano:metanol:amoniaco (90:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (124 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,18 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (t, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 285.

Ejemplo 62

2-[4-(3-Cianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetamida



ES 2 283 532 T3

Se añadió una solución saturada de amoníaco en metanol (2,3 ml) al éster del Ejemplo 63 (75 mg, 0,229 mmol) en un vial a temperatura ambiente, después el vial se cerró herméticamente y se calentó a 75°C durante 17 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, dando un sólido de color crema. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano después diclorometano:metanol (99:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (49 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 159-160°C.

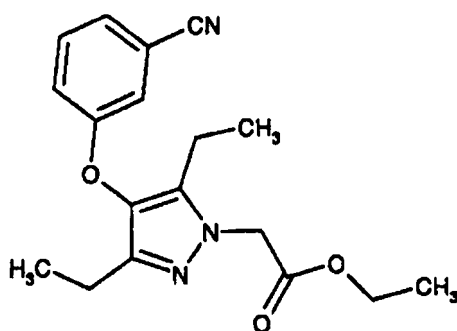
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,44 (s a, 1H), 6,22 (s a, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (t, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 299.

Microanálisis: Encontrado: C, 64,20; H, 6,12; N, 18,79. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere C, 64,41; H, 6,08; N, 18,78%.

Ejemplo 63

[4-(3-Cianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo



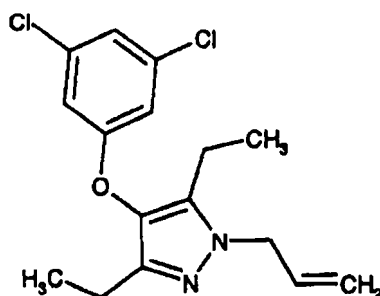
Se añadió una solución de hidrazinoacetato de etilo (88 mg, 0,571 mmol) en etanol (2,0 ml) a una solución agitada de la β -dicetona de la Preparación 9 (140 mg, 0,571 mmol) y trietilamina (88 μl , 0,628 ml) en etanol (1,0 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (75:25, en volumen) y después acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (131 mg) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (m, 6H), 1,25 (t, 3H), 2,40 (m, 4H), 4,20 (q, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (t, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 328.

Ejemplo 64

1-Alil-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol



Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 770 mg, 19,2 mmol) a una solución agitada de bromuro de alilo (1,70 ml, 19,2 mmol) y el pirazol del Ejemplo 3 (5,00 g, 17,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con éter (2x50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía

ES 2 283 532 T3

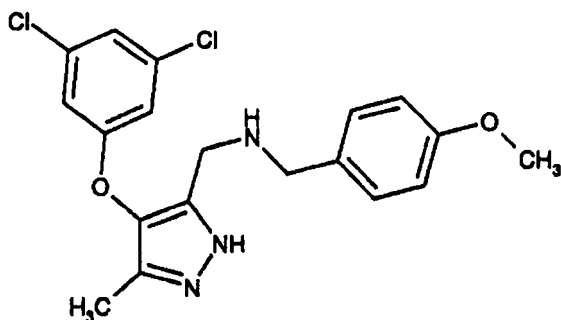
en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5,00 g) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,46 (m, 4H), 4,65 (d, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,99 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,99 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 325.

Ejemplo 65

N-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-*N*-(4-metoxibencil)amina



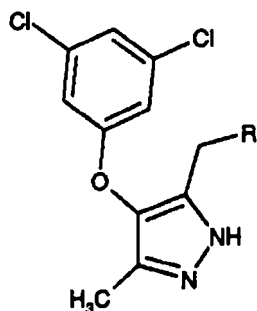
Se añadió en una porción 4-metoxibencilamina (0,104 ml, 0,800 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 8 (100 mg, 0,265 mmol) en isopropanol (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se diluyó con dietiléter (20 ml), se lavó con carbonato sódico ácido acuoso saturado (5 ml) y agua (5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,13 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,83 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 7,17 (m, 2H).

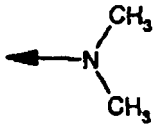
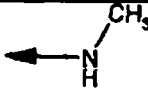
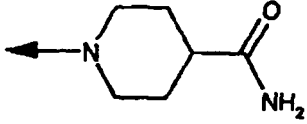
LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 392.

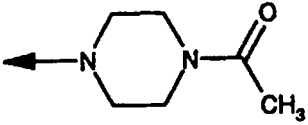
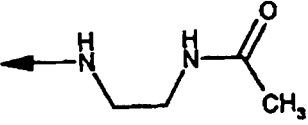
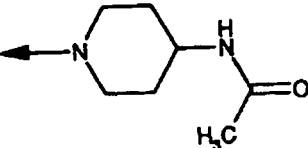
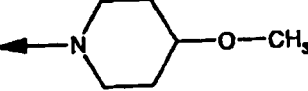
Ejemplos 66 a 75

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:



se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 65 usando el apropiado material de partida de amina y el bromuro de la Preparación 8.

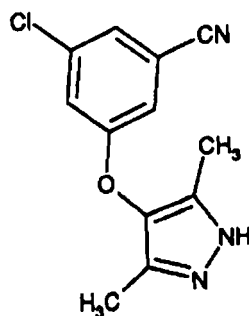
Ejemplo No.	R	LRMS (termonebulización)	Datos Analíticos
66		m/z [MH ⁺] 326.	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,09 (m, 2H), 0,49 (q, 2H), 0,90 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,47 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).
67		m/z [MH ⁺] 300.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 2,08 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 3,31 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).
68		m/z [MH ⁺] 286.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,12 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 6,80 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).
69		m/z [MH ⁺] 355.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 2,08 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,31 (m, 8H), 3,36 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).
70		m/z [MH ⁺] 385.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ = 1,50 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 5,80

			(s, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,86 (s, 1H).
71		m/z [MH ⁺] 330.	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,08 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).
72		m/z [MH ⁺] 383.	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,02 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).
73		m/z [MH ⁺] 357.	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,92 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 6,01 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,99 (s, 1H).
74		m/z [MH ⁺] 397.	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,30 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 2,09 (m, 5H), 2,70 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).
75		m/z [MH ⁺] 370.	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,60 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,39

			(s, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).
--	--	--	---

Ejemplo 76

3-Cloro-5-[(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



Se añadió hidrato de hidrazina (1,10 ml, 21,9 mol) a una solución agitada de la β -dicetona de la Preparación 16 (5,50 g, 21,9 mmol) en ácido acético glacial (22 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano y después con diclorometano:acetato de etilo (85:15, en volumen), proporcionando el compuesto del título (4,80 g) en forma de un sólido amarillo, p.f. 136-140°C.

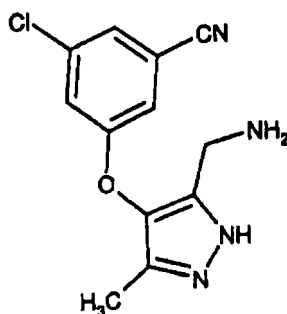
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,09 (s, 6H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 248.

Microanálisis: Encontrado: C, 57,91; H, 4,03; N, 16,79. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OCl}$ requiere C, 58,19; H, 4,07; N, 16,97%.

Ejemplo 77

3-[[5-(Aminometil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo



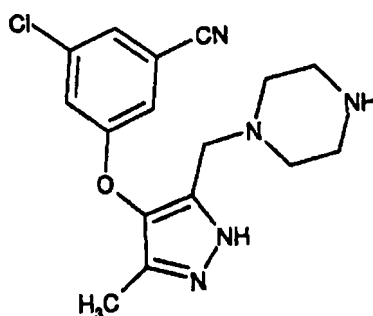
Se añadió el bromuro de la Preparación 18 (300 mg, 0,800 mmol) a una solución saturada de amoníaco en isopropanol (50 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml). La solución de diclorometano se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (220 mg) en forma de una espuma blanca.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,14 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 263.

Ejemplo 78

3-Cloro-5-[[3-metil-5-(1-piperazinilmetil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



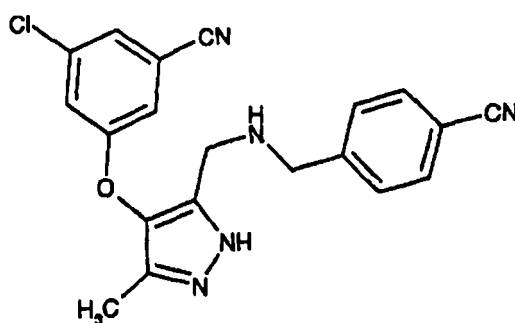
Se añadió en una porción carboxilato de t-butil-1-piperazina (1,17 g, 6,30 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 18 (500 mg, 1,40 mmol) en isopropanol (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (100 ml) y la solución resultante se lavó con carbonato sódico acuoso 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando una espuma amarilla. La espuma se disolvió en diclorometano (10 ml), la solución resultante se enfrió a 0°C y se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con carbonato sódico acuoso 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (400 mg) en forma de una espuma blanca.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 3,38 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 332.

Ejemplo 79

3-Cloro-5-[[5-[[4-cianobencil]amino]metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



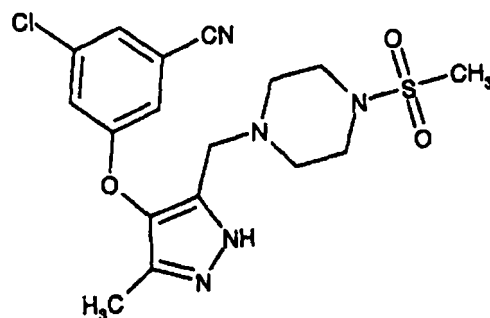
Una mezcla de 4-cianobenzaldehído (60 mg, 0,460 mmol), la amina del Ejemplo 77 (120 mg, 0,460 mmol), sulfato de magnesio (500 mg) y diclorometano (5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con metanol:acetato de etilo (5:95, en volumen), proporcionando una espuma. La espuma se disolvió en metanol (5 ml), se añadió en una porción borohidruro sódico (50 mg, 1,31 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (35 mg) en forma de una espuma blanca.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,15 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 378.

Ejemplo 80

3-Cloro-5-[(3-metil-5-[[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]metil]-1H-pirazol-4-il)oxi-benzonitrilo



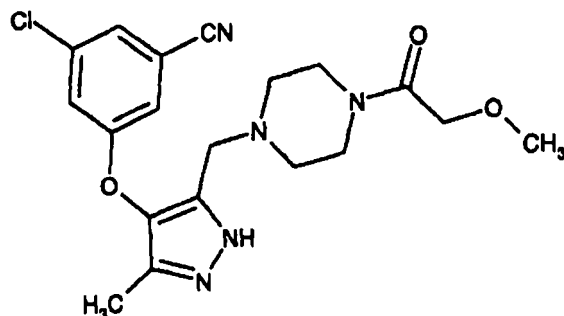
Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (19 μ l, 0,240 mmol) a una solución agitada de la amina del Ejemplo 78 (80 mg, 0,240 mmol) y trietilamina (45 μ l, 0,288 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano y después con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (65 mg) en forma de una espuma blanca.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,14 (s, 3H), 2,51 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 3,12 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,26 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 410.

Ejemplo 81

3-Cloro-5-[(5-[[4-(metoxiacetil)-1-piperazinil]metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



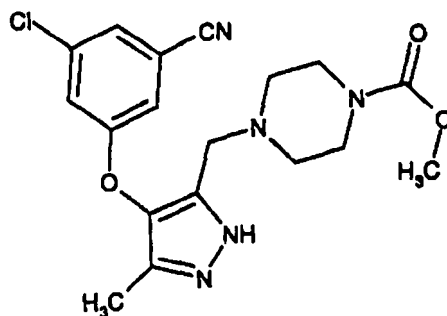
Se añadió en una porción polímero de *N*-bencil-*N'*-ciclohexilcarbodiimida unido (624 mg de 1,3 mmol/g, 0,480 mmol) a una solución agitada de ácido metoxiacético (37 μ l, 0,480 mmol) y la amina del Ejemplo 78 (80 mg, 0,240 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora y el reactivo de polímero unido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (45 mg) en forma de una espuma blanca.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,11 (s, 3H), 2,38 (m, 4H), 3,37 (m, 7H), 3,51 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,26 (m, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 404.

Ejemplo 82

4-[[4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-1-piperazinocarboxilato de metilo



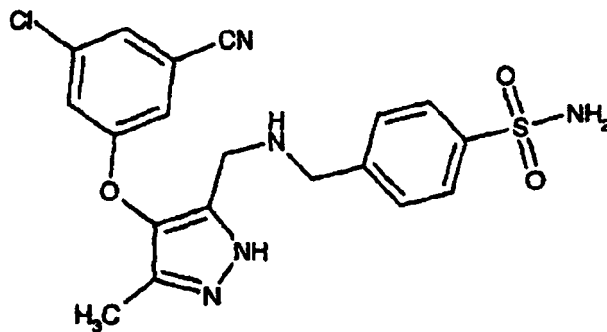
Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (19 μ l, 0,240 mmol) a una solución agitada de la amina del Ejemplo 78 (80 mg, 0,240 mmol) y trietilamina (45 μ l, 0,288 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 90 minutos y después se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano y después con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (55 mg) en forma de una espuma blanca.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,09 (s, 3H), 2,34 (m, 4H), 3,36 (m, 6H), 3,64 (s, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 390.

Ejemplo 83

4-[[[4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]amino]metil]bencenosulfonamida

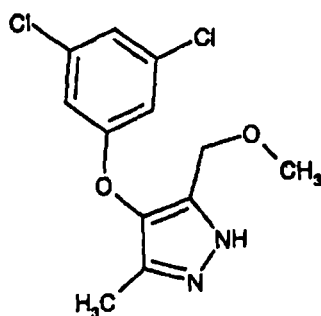


Se añadió en una porción trietilamina (125 μ l, 0,860 mmol) a una suspensión agitada de clorhidrato de 4-aminometilbencenosulfonamida (144 mg, 0,590 mmol) y el bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,270 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 70°C durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano y después con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen), proporcionando una espuma. La espuma se purificó adicionalmente usando una columna Phenomenex Luna C18 eluyendo con dietilamina:metanol (0,1:99,1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (8 mg) en forma de una espuma blanca.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,06 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,77 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 432.

Ejemplo 84

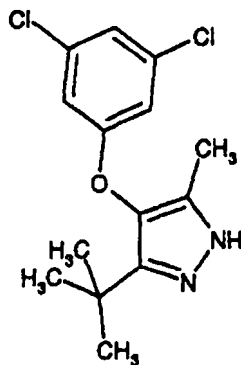
4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol

Se añadió en una porción tetraquis(trifenil-fosfina)paladio (60 mg) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 8 (590 mg, 1,56 mmol) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80°C en una atmósfera de monóxido de carbono (690 kPa) durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando a aceite pardo. El aceite se disolvió en diclorometano (100 ml) y la solución resultante se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con éter, proporcionando el compuesto del título (110 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,15 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,03(s,1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 287.

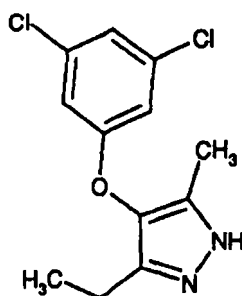
Ejemplo 85

3-terc-Butil-4-(3,5-diclorofenoxi)-5-metil-1H-pirazol

Una mezcla de la diona de la Preparación 19 (1,00 g, 5,68 mmol), 3,5-diclorofenol (930 mg, 5,68 mmol), carbonato de cesio (1,85 g, 5,68 mmol) y acetona (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio se disolvió en etanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (284 mg, 5,68 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (25:75, en volumen), proporcionando el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,30 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 6,81 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 299.

Ejemplo 86

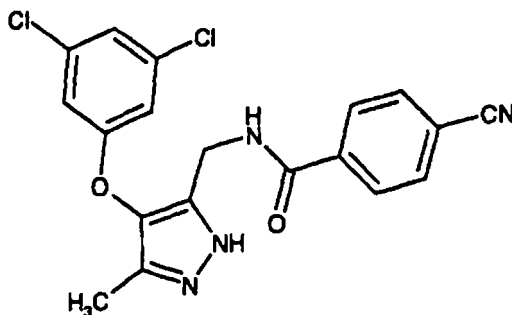
4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-metil-1H-pirazol

Una mezcla de la diona de la Preparación 50 (4,50 g, 30,8 mmol), 3,5-diclorofenol (5,00 g, 30,8 mmol), carbonato de cesio (10,0 g, 30,8 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de la refrigeración, el sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El intermedio se disolvió en etanol (40 ml), se añadió hidrato de hidrazina (1,00 ml, 30,8 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (20:80, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,50 g) en forma de un aceite naranja.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,53 (q, 2H), 6,79 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 271.

Ejemplo 87

4-Ciano-N-[[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]benzamida

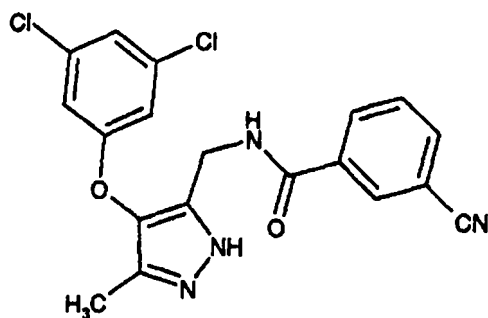
Se añadió en una porción 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (93 mg, 0,490 mmol) a una solución agitada de la amina del Ejemplo 109 (120 mg, 0,440 mmol) y ácido 4-cianobenzoico (71 mg, 0,490 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 20 minutos y después se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 M (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida, dando una espuma amarilla. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco (95:4:1, en volumen), produciendo el compuesto del título (110 mg) en forma de una espuma blanca.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,09 (s, 3H), 4,91 (d, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MNH_4^+] 418.

Ejemplo 88

3-Ciano-N-{{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil}benzamida



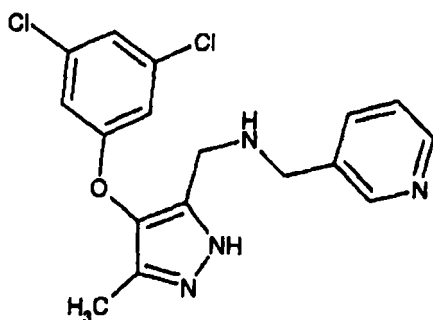
Se añadió en una porción 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etilcarbodiimida (93 mg, 0,490 mmol) a una solución agitada de la amina del Ejemplo 109 (120 mg, 0,440 mmol) y ácido 3-cianobenzoico (71 mg, 0,490 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 10 minutos y después se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (10 ml), ácido clorhídrico acuoso 1 M (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a presión reducida, dando una espuma de color crema. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), produciendo el compuesto del título (100 mg) en forma de una espuma blanca.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 4,53 (d, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,99 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 401.

Ejemplo 89

N-{{[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil}-N-(3-piridinilmetil)amina



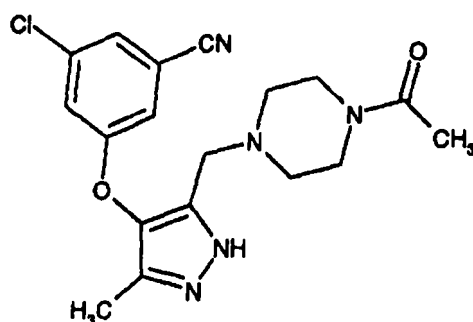
Una mezcla de 3-piridinocarboxaldehído (55 mg, 0,514 mmol), la amina del Ejemplo 109 (140 mg, 0,514 mmol), sulfato de magnesio (500 mg) y diclorometano (5 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (163 mg, 0,771 mmol) y después se añadió ácido acético (3 gotas). Después de 5 minutos, la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (10 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite transparente. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,09 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,49 (m, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 363.

Ejemplo 90

3-({5-[(4-Acetil-1-piperazinil)metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-clorobenzonitrilo



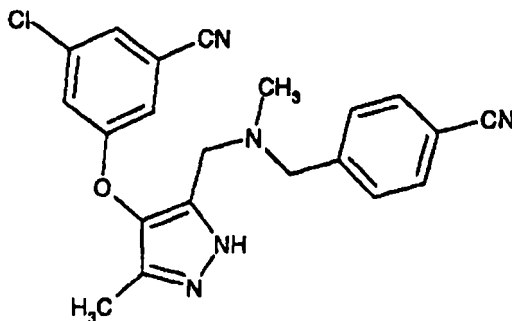
Se añadió en una porción N-acetilpiperazina (104 mg, 0,810 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,271 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (90 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,08 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,43 (m, 4H), 3,42 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 374.

Ejemplo 91

3-Cloro-5-[(5-[(4-cianobencil)(metil)amino]metil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



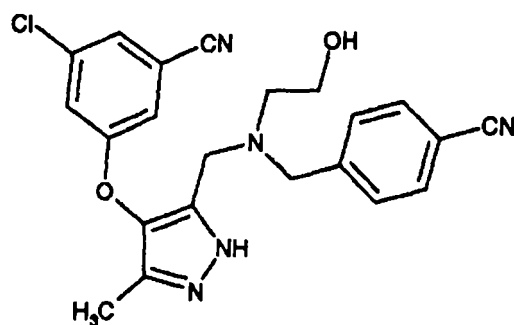
Se añadió en una porción la amina de la Preparación 20 (127 mg, 0,870 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,271 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en ácido clorhídrico 1 M y la solución acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml). Se añadió carbonato sódico sólido hasta que cesó la efervescencia y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (45 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,59 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 392.

Ejemplo 92

3-Cloro-5-[(5-[(4-cianobencil)(2-hidroxietyl)amino]metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



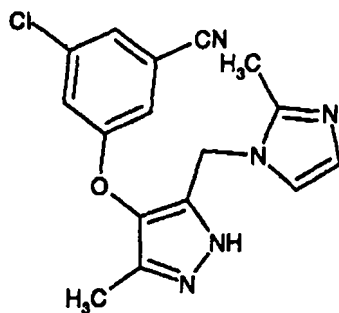
Se añadió en una porción la amina de la Preparación 21 (153 mg, 0,870 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,271 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (20 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 422.

Ejemplo 93

3-Cloro-5-[(3-metil-5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



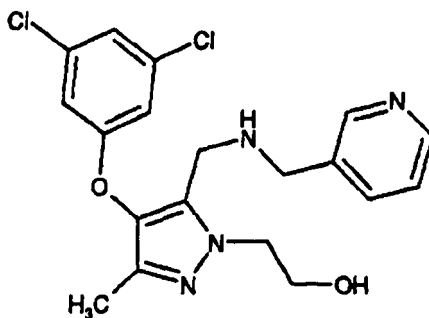
Una suspensión del bromuro de la Preparación 18 (100 mg, 0,264 mmol), 2-metilimidazol (111 mg, 1,35 mmol) y carbonato sódico (143 mg, 1,35 mmol) en tolueno (5 ml) se calentó a 100°C durante 12 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un sólido blanco. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4,5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (77 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 212-214°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,14 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,27 (s, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 328.

Ejemplo 94

2-(4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-5-[[3-(piridinilmetil)amino]metil]-1H-pirazol-1-il)etanol



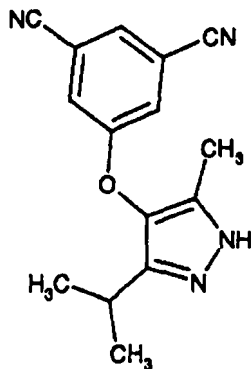
Se añadió en una porción fluoruro de tetrabutilamonio (0,58 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,580 mmol) a una solución agitada de la amina de la Preparación 22 (150 mg, 0,290 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y se concentró a presión reducida, dando un aceite incoloro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (100 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,07 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 8,50 (m, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 407.

Ejemplo 95

5-[(3-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]isofталонitrilo



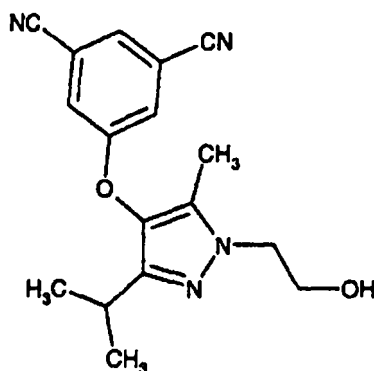
Se añadió hidrato de hidrazina (110 μl, 2,24 mmol) a una solución agitada de la β-dicetona de la Preparación 24 (550 mg, 2,04 mmol) en ácido acético glacial (5 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del título (350 mg) as un sólido amarillo, p.f. 142-144°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (d, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,90 (sept, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,60 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 267.

Ejemplo 96

5-[[1-(2-Hidroxietil)-3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofalonnitrilo



Se añadió en una porción fluoruro de tetrabutilamonio (0,28 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 0,280 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 25 (60 mg, 0,140 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas y se concentró a presión reducida, dando un aceite incoloro. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (20:80, en volumen), proporcionando el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido blanco.

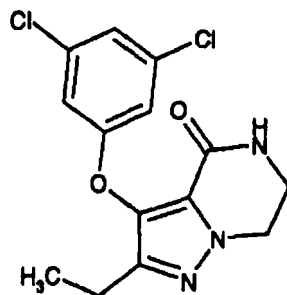
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (d, 6H), 2,08 (s, 3H), 2,76 (sept, 1H), 3,52 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 311.

Microanálisis: Encontrado: C, 65,44; H, 5,87; N, 17,91. C₁₇H₁₈N₄O₂ requiere C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05%.

Ejemplo 97

3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona



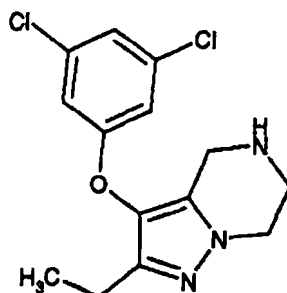
Se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (18,0 ml de una solución 1,5 M en ciclohexano, 27,0 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 26 (12,3 g, 24,6 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas, se calentó lentamente a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (200 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un sólido blanco. El sólido se trituroó con una mezcla de diclorometano y pentano (100 ml y 100 ml), dando el compuesto del título (2,63 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 220-223°C.

¹H-RMN (400 MHz, D₆DMSO): δ = 1,08 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,24 (t, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MNH₄⁺] 343.

Microanálisis: Encontrado: C, 51,52; H, 3,98; N, 12,74. C₁₄H₃₁Cl₂N₃O₂ requiere C, 51,55; H, 4,02; N, 12,88%.

Ejemplo 98

3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina

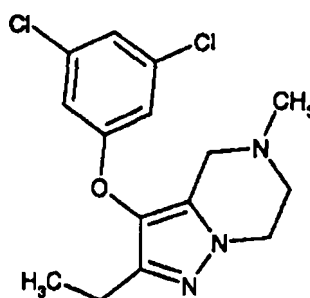
Se añadió borano (2,00 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,00 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 97 (326 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y se añadió más borano (3,00 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 3,00 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 14 horas y se añadió más borano (2,00 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,00 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se añadió más borano (2,00 ml de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 2,00 mmol). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml), se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), después con diclorometano:metanol (95:5, en volumen) y después con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (219 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 76-77°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,95 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 312.

Microanálisis: Encontrado: C, 53,79; H, 4,88; N, 13,14. C₁₄H₁₅Cl₂N₃O requiere C, 53,86; H, 4,84; N, 13,46%.

Ejemplo 99

3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina

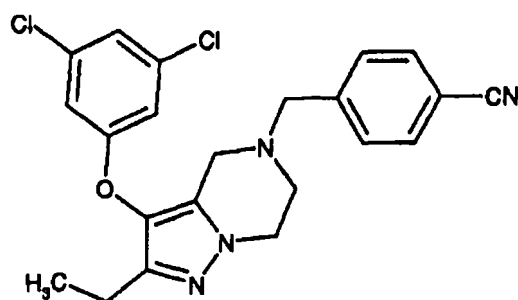
Se añadió yoduro de metilo (11 μl, 0,176 mmol) a una solución agitada de carbonato potásico (24 mg, 0,176 mmol) y la amina del Ejemplo 98 (50 mg, 0,160 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (18 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (t, 3H), 2,42 (m, 5H), 2,84 (t, 2H), 3,37 (s, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 326.

Ejemplo 100

4-[(3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)metil]benzonitrilo



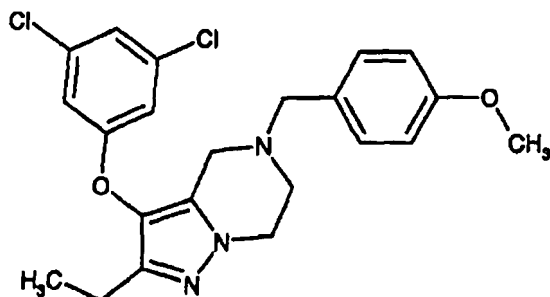
Se añadió bromuro de 4-cianobencilo (35 mg, 0,176 mmol) a una solución agitada de carbonato potásico (24 mg, 0,176 mmol) y la amina del Ejemplo 98 (50 mg, 0,160 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (66 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 149-150°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 427.

Ejemplo 101

3-(3-(3,5-Diclorofenoxi)-2-etil-5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina



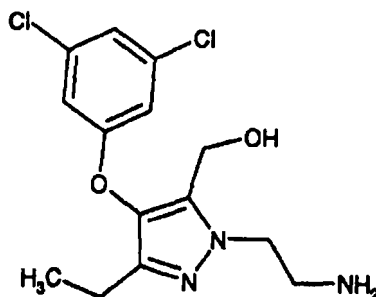
Se añadió cloruro de 4-metoxibencilo (24 μl, 0,176 mmol) a una solución agitada de carbonato potásico (24 mg, 0,176 mmol) y la amina del Ejemplo 98 (50 mg, 0,160 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas y se añadieron carbonato potásico (12 mg, 0,088 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (12 μl, 0,088 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (t, 2H), 6,77 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,23 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 432.

Ejemplo 102

[1-(2-Aminoetil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-5-il]metanol



Se añadió cloruro de hidrógeno (0,50 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 2,00 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 135 (86 mg, 0,200 mmol) en dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 105-107°C.

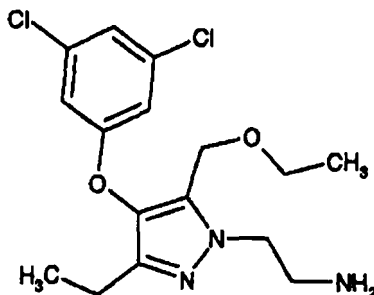
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,55 (s, 2H), 3,13 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 330.

Microanálisis: Encontrado: C, 50,61; H, 5,23; N, 12,31. C₁₄H₁₇Cl₂N₃O₂ requiere C, 50,92; H, 5,19; N, 12,73%.

Ejemplo 103

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-(etoximetil)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina



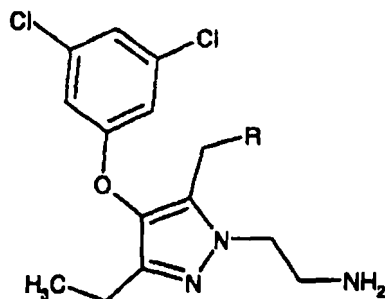
Se añadió cloruro de hidrógeno (0,50 ml de una solución 4,0 M en dioxano, 2,00 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 136 (60 mg, 0,130 mmol) en dioxano (0,5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 días y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoniaco (99:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (32 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,40 (q, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,79 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 358.

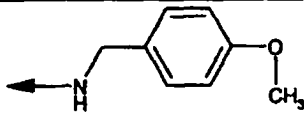
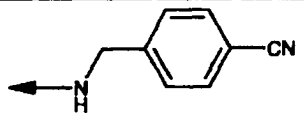
Ejemplos 104 a 106

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:



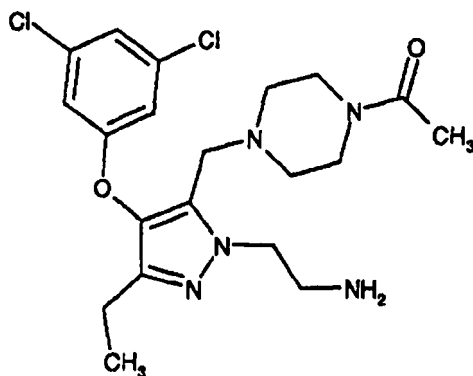
se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 103 usando el apropiado material de partida.

Ejemplo No. (Material de partida)	R	LRMS (termonebulización)	Datos Analíticos
104 (Ejemplo 140)		m/z [MH ⁺] 380.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,97 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 6,71 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,42 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 52,78; H, 5,09; N, 17,86.

			$C_{17}H_{19}Cl_2O \cdot 0,12CH_2Cl_2$ requiere C, 52,66; H, 4,97; N, 17,94%.
105 (Ejemplo 142)		m/z [MH ⁺] 449.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,10 (d, 2H). Microanálisis: Encontrado: C, 56,88; H, 5,67; N, 11,88. $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_2 \cdot 0,23CH_2Cl_2$ requiere C, 56,94; H, 5,69; N, 11,95%.
106 (Ejemplo 143)		m/z [MH ⁺] 444.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,10 (d, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,53 (d, 2H). Microanálisis: Encontrado: C, 57,53; H, 5,09; N, 15,05. $C_{22}H_{23}Cl_2N_5O \cdot 0,22CH_2Cl_2$ requiere C, 57,64; H, 5,10; N, 15,12%.

Ejemplo 107

2-[5-[(4-Acetil-1-piperazinil)metil]-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina



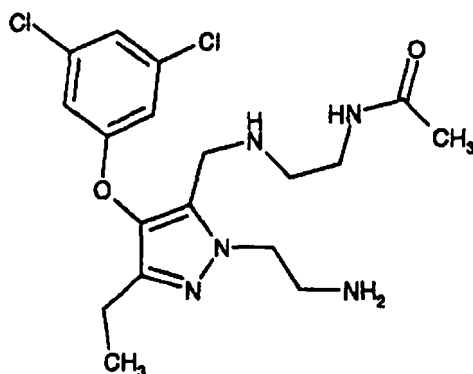
ES 2 283 532 T3

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 139 (150 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (103 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (t, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,32 (m, 4H), 2,42 (q, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,73 (s, 2H), 6,97 (s, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 440.

Ejemplo 108

N-[2-([(1-(2-Aminoetil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-5-il]metil)amino)etil]acetamida



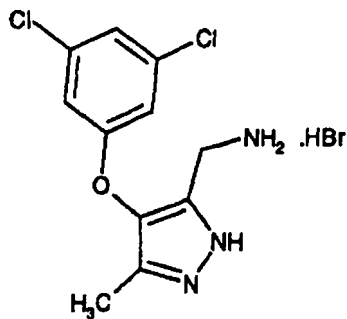
Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 141 (122 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (64 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (t, 3H), 1,95 (s, 3H), 2,45 (q, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 414.

Ejemplo 109

Bromhidrato de [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metanamina

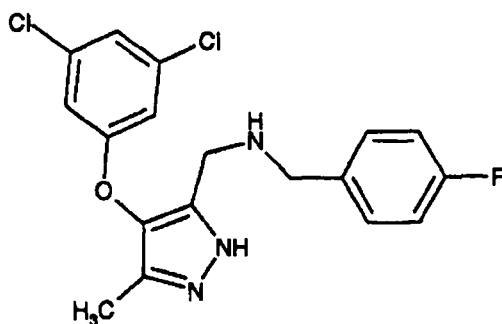


Se añadió en porciones el bromuro de la Preparación 8 (500 mg, 1,30 mmol) a una solución saturada de amoníaco en isopropanol (50 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 horas y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el sólido resultante se trituró con dietiléter, proporcionando el compuesto del título (340 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,38 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,19 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 272.

Ejemplo 110

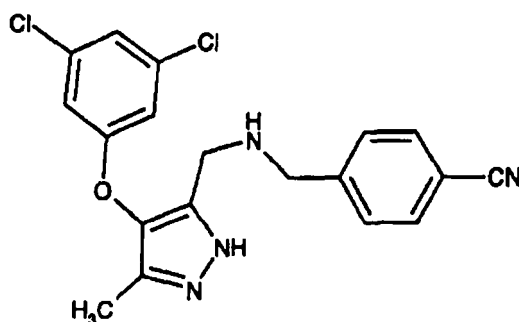
N-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]-N-(4-fluorobencil)amina

Se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (36 mg, 0,160 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 109 (150 mg, 0,400 mmol), 4-fluorobenzaldehído (11 mg, 0,080 mmol) y ácido acético (3 gotas) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (6 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,17 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,99 (s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,22 (s, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 378.

Ejemplo 111

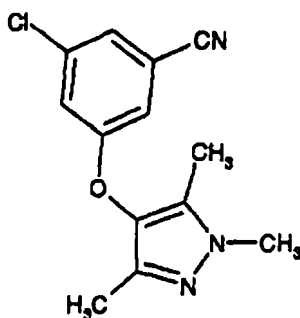
4-[[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]amino]metil]benzonitrilo

Se añadió en una porción triacetoxiborohidruro sódico (216 mg, 1,09 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 109 (300 mg, 0,850 mmol), 4-cianobenzaldehído (111 mg, 0,850 mmol) y ácido acético (3 gotas) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas y después se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (10 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,16 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,01 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 387.

Ejemplo 112

3-Cloro-5-[(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo

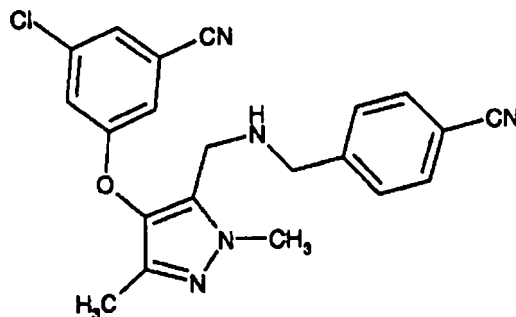
Se añadió metil hidrazina (250 mg, 5,17 mol) a una solución agitada de la β -dicetona de la Preparación 16 (1,00 g, 3,97 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite naranja resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 114-116°C.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,85 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 262.

Microanálisis: Encontrado: C, 59,48; H, 4,60; N, 15,88. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OCl}$ requiere C, 59,66; H, 4,62; N, 16,06%.

Ejemplo 113

3-Cloro-5-[(5-[(4-cianobencil)amino]metil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo

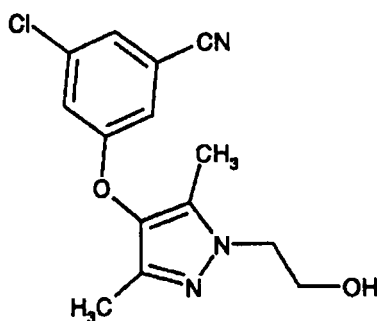
Se añadió en una porción 4-cianobencilamina (155 mg, 1,17 mmol) a una solución agitada del bromuro del Ejemplo 144 (100 mg, 0,300 mmol) en isopropanol (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (97 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,03 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 392.

Ejemplo 114

3-Cloro-5-[[1-(2-hidroxietil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



Se añadió 2-hidroxietil hidrazina (1,80 g, 24,0 mol) a una solución agitada de la β -dicetona de la Preparación 16 (5,80 g, 23,0 mmol) en ácido acético glacial (30 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite pardo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (4,80 g) en forma de un sólido amarillo, p.f. 114-116°C.

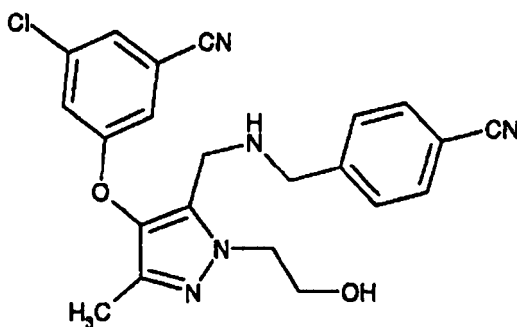
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,04 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,24 (s, 1H), 4,08 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 292.

Microanálisis: Encontrado: C, 57,40; H, 4,86; N, 14,14. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ requiere C, 57,69; H, 4,84; N, 14,40%.

Ejemplo 115

3-Cloro-5-[[5-[[[(4-cianobencil)amino]metil]-1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-oxi]benzonitrilo



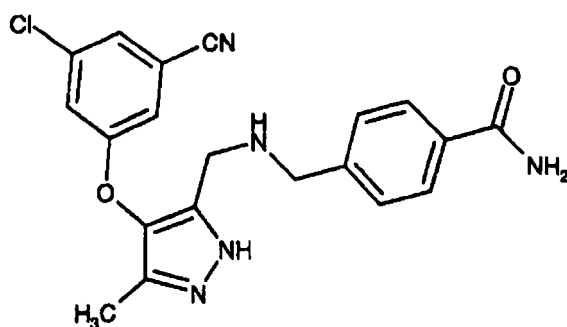
Se añadió 4-cianobencilamina (131 mg, 0,910 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 30 (120 mg, 0,240 mmol) en *N*-metilpirrolidina (10 ml) y la solución resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite pardo resultante se disolvió en ácido acético (10 ml) y se calentó a 40°C durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (s, 3H), 3,04 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 4,32 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MNa^+] 444.

Ejemplo 116

4-[(4-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino)metil]benzamida



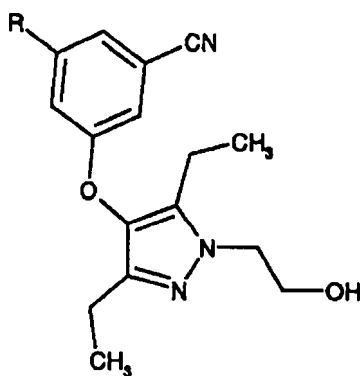
Se añadió la amina de la Preparación 55 (150 mg, 0,800 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 18 (100 mg, 0,270 mmol) y trietilamina (81 mg, 0,800 mmol) en isopropanol (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y la solución resultante se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite pardo resultante se disolvió en acetato de etilo (20 ml). La solución se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (2x10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:-metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,16 (6, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 396.

Ejemplos 117 a 120

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de fórmula general:

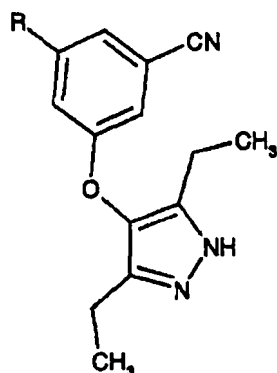


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 114 usando el apropiado material de partida de dicetona y 2-hidroxietilhidrazina.

Ejemplo No. (Dicetona No.)	R	LRMS	Datos Analíticos
117 (Preparación 43)	F	m/z [MH ⁺] 303. (termonebulización)	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 4,04 (m, 4H), 6,85 (dd, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 62,96; H, 5,94; N, 13,75 C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O ₂ F requiere C, 63,35; H, 5,98; N, 13,85%.
118 (Preparación 44)	Me	m/z [MH ⁺] 300. (electronebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,09 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,70 (s, 1H), 4,60 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).
119 (Preparación 45)	CN	m/z [MH ⁺] 311. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,13 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,11 (m, 4H), 7,40 (s, 2H), 7,58 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 65,64; H, 5,84; N, 18,05. C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₂ requiere C, 65,79; H, 5,85; N, 18,05%. p.f. 120-121°C.
120 (Preparación 46)	Cl	m/z [MH ⁺] 320. (termonebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,24 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 59,67; H, 5,71; N, 12,99. C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O ₂ Cl requiere C, 60,09; H, 5,67; N, 13,14%.

Ejemplos 121 a 124

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:



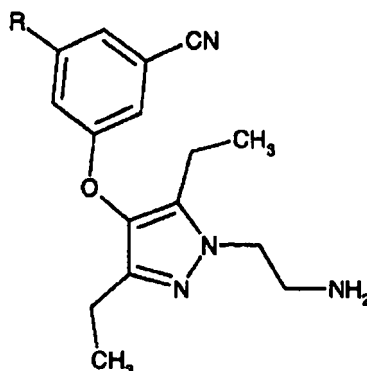
se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 76 usando el apropiado material de partida de dicetona e hidrazina.

Ejemplo No. (Dicetona No.)	R	LRMS	Datos Analíticos
121 (Preparación 43)	F	m/z [MH ⁺] 260. (termonebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,18 (t, 6H), 2,47 (q, 4H), 6,85 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (dd, 1H)
122 (Preparación 45)	CN	m/z [MH ⁺] 267. (termonebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,20 (6H, m), 2,47 (q, 4H), 7,39 (s, 2H), 7,59 (s, 1H)
123 (Preparación 44)	Me	m/z [MH ⁺] 256. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,17 (t, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,48 (q, 4H), 6,92 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).
124 (Preparación 46)	Cl	m/z [MH ⁺] 276. (termonebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,18 (t, 6H), 2,49 (q, 4H),

			7,07 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).
--	--	--	---

Ejemplos 125 a 128

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:



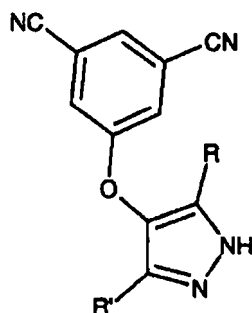
se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 13 usando el apropiado material de partida de pirazol y clorhidrato de cloroetilamina.

Ejemplo No. (Pirazol de partida No.)	R	LRMS	Datos Analíticos
125 (Ejemplo 123)	Me	m/z [MH ⁺] 299. (termonebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,43 (q, 2H), 3,17 (t, 2H), 4,04 (t, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).
126 (Ejemplo 124)	Cl	m/z [MH ⁺] 319. (termonebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,28 (s, 1H).
127 (Ejemplo 122)	CN	m/z [MH ⁺] 310. (termonebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 2,38 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,15 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

128 (Ejemplo 121)	F	m/z [MH ⁺] 303. (termonebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,06 (m, 6H), 2,37 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 3,13 (t, 2H), 4,03 (t, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,97 (d, 1H).
----------------------	---	--	---

Ejemplos 129 a 131

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:



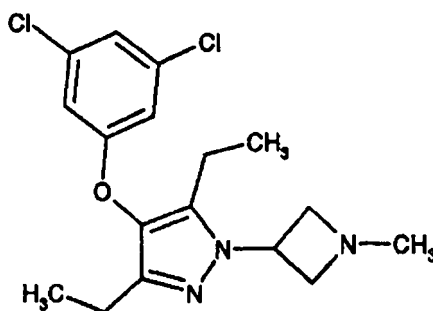
se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 76 usando el apropiado material de partida de dicetona e hidrazina.

Ejemplo No. (Dicetona No.)	R	R'	LRMS	Datos Analíticos
129 (Preparación 52)	cicloPr	Et	m/z [MH ⁺] 279. (electronebulización)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,73 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 1,58 (m, 1H), 2,46 (q, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,58 (s, 1H). P.f. 136-141°C.
130 (Preparación 53)	tBu	Me	m/z [MH ⁺] 281. (electronebulización)	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,21 (s, 9H), 1,94 (s, 3H), 7,34 (s, 2H), 7,56 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado: C, 68,18; H, 5,74; N,

				19,72. C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O requiere C, 68,55; H, 5,75; N, 19,99%. P.f. 61-63°C
131 (Ejemplo 54)	iPr	Et	m/z [MH ⁺] 281. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,15 (m, 9H), 2,41 (q, 2H), 2,82 (m, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,58 (s, 1H). P.f. 136-141°C.

Ejemplo 132

4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1-(1-metil-3-azetidil)-1H-pirazol



Se añadió en una porción paraformaldehído (30 mg, 0,330 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 51 (120 mg, 0,330 mmol) en ácido fórmico (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 100°C durante 5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite incoloro. El aceite se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución resultante se lavó con carbonato sódico ácido acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (85 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 2,49 (m, 7H), 3,63 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,00 (s, 1H).

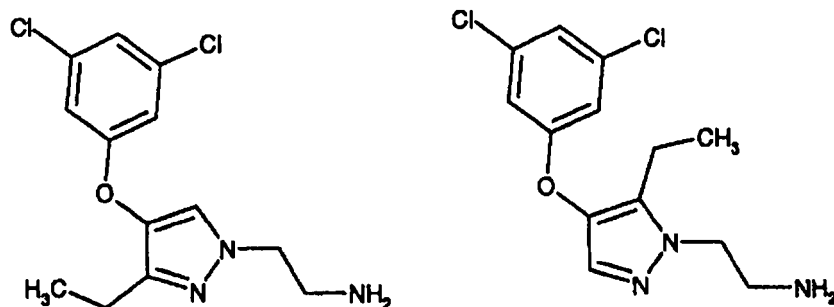
LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 354.

Ejemplos 133-134

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina (Ejemplo 133)

y

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina (Ejemplo 134)

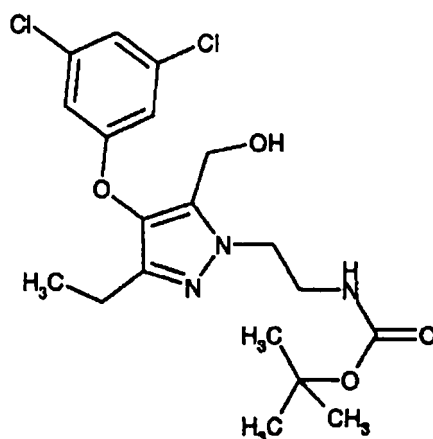


Una mezcla del pirazol (1,03 g, 4,00 mmol) del Ejemplo 42 y clorhidrato de cloroetilamina (510 mg, 4,40 mmol) se agitó y se calentó a 150°C durante 24 horas. Después de la refrigeración la mezcla se repartió entre una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (30 ml) y diclorometano (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (93:6:1, en volumen), produciendo los compuestos del título (768 mg) en una relación 85:15 de regioisómeros en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (principal, t, 3H), 1,16 (minoritario, t, 3H), 2,48 (principal, q, 2H), 2,60 (minoritario, q, 2H), 3,13 (principal, t, 2H), 3,19 (minoritario, t, 2H), 4,10 (principal, t, 2H), 4,10 (minoritario, t, 2H), 6,85 (principal, s, 2H), 6,85 (minoritario, s, 2H), 7,02 (principal, s, 1H), 7,02 (minoritario, s, 1H), 7,27 (principal, s, 1H), 7,31 (minoritario, s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 300.

Ejemplo 135

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo

Una solución del pirazol del Ejemplo 97 (1,96 g, 6,00 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (50 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (80 ml) y agua (60 ml), se añadieron dicarbonato de di-*t*-butilo (1,44 g, 6,60 mmol) y carbonato sódico ácido (1,26 g, 15,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en diclorometano (300 ml) se lavó con ácido clorhídrico acuoso 2 M (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Una solución del producto bruto en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a -40°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron gota a gota trietilamina (0,79 ml, 5,68 mmol) y cloroformiato de isopropilo (5,68 ml de una solución 1,0 M en tolueno, 5,68 mmol). La reacción se agitó a -40°C durante 40 minutos y después se calentó a 0°C. Se añadió en una porción borohidruro sódico (537 mg, 14,2 mmol) y después se añadió agua (3 gotas) y la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente

ES 2 283 532 T3

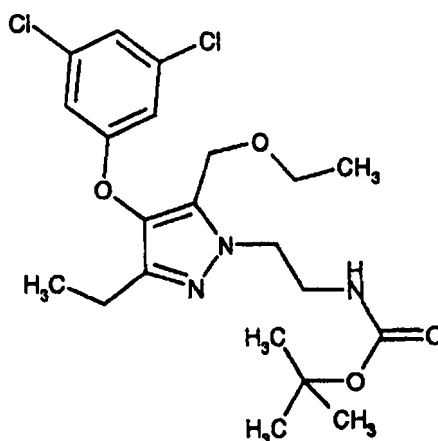
durante 14 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se lavó una solución del residuo en diclorometano (100 ml) con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,37 g) en forma de una espuma blanca.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,40 (q, 2H), 3,00 (s, 1H) 3,56 (m, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,48 (d, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 430.

Ejemplo 136

2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-5-(etoximetil)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo



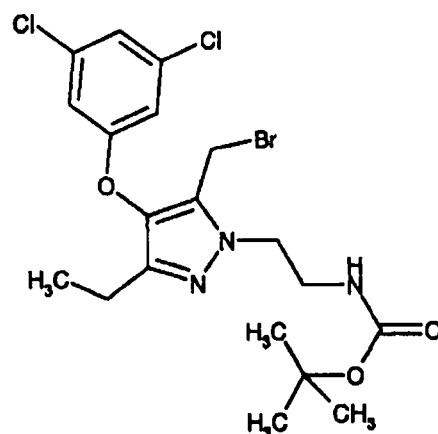
Se añadió en una porción óxido de plata (I) (210 mg, 0,900 mmol) a una solución agitada del alcohol del Ejemplo 135 (129 mg, 0,300 mmol) en yoduro de etilo (1,75 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 40°C durante 1 día y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el sólido residual se lavó con diclorometano (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,45 (q, 2H), 3,45 (q, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,00 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MNa}^+]$ 480.

Ejemplo 137

2-[5-(bromometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió gota a gota bromo (160 μl , 3,12 mmol) a una solución agitada de trifenilfosfina (820 mg, 3,12 mmol) e imidazol (213 mg, 3,12 mmol) en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió una solución del alcohol del Ejemplo 135 (1,12 g, 2,60 mmol) en diclorometano (5 ml) a la

ES 2 283 532 T3

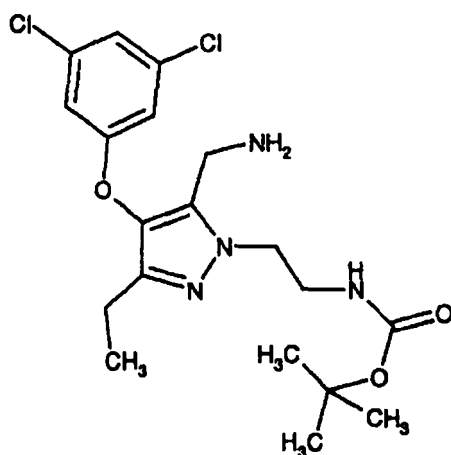
reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (969 mg) en forma de una espuma blanca. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,40 (q, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,18 (t, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,00 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 494.

Microanálisis: Encontrado: C, 46,22; H, 4,89; N, 8,44. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrCl}_2\text{N}_3\text{O}_3$ requiere C, 46,27; H, 4,90; N, 8,52%.

Ejemplo 138

2-[5-(aminometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo



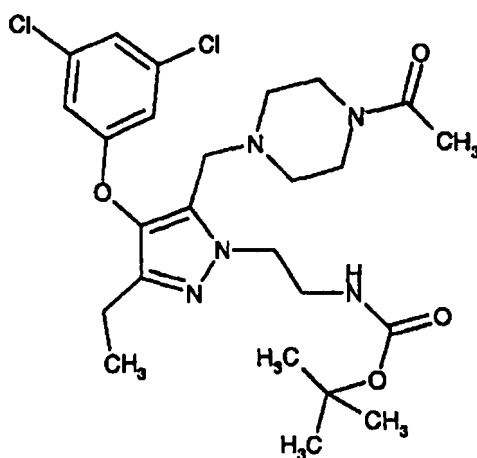
Se añadió el bromuro del Ejemplo 137 (444 mg, 0,900 mmol) a una solución saturada de amoníaco en isopropanol (25 ml) y diisopropiletilamina (173 μl , 1,00 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y después se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (359 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 112-114°C.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,40 (q, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 5,60 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 429.

Ejemplo 139

2-[5-[(4-Acetil-1-piperazinil)metil]-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió *N*-acetilpiperazina (42 mg, 0,330 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a una solución agitada del bromuro del Ejemplo 137 (148 mg, 0,300 mmol) y diisopropiletilamina (57 μl , 0,330 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y la mezcla se concentró a presión reducida. Una

ES 2 283 532 T3

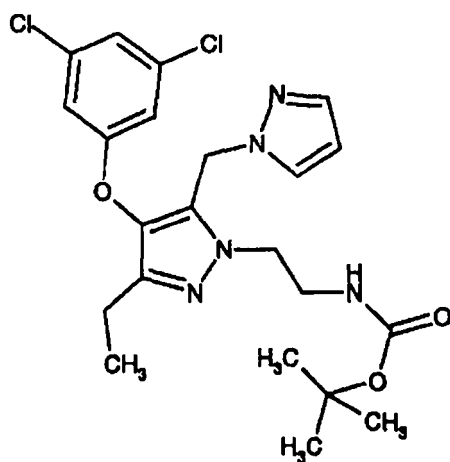
solución del residuo en diclorometano (30 ml) se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), produciendo el compuesto del título (150 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 2,44 (m, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 540.

Ejemplo 140

2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-5-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo



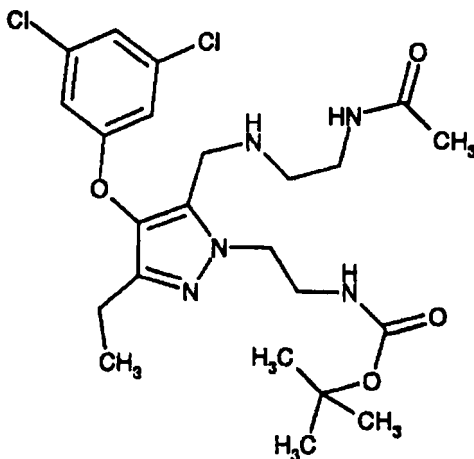
Se añadió en una porción pirazol (23 mg, 0,330 mmol) a una solución agitada del bromuro del Ejemplo 137 (148 mg, 0,300 mmol) e hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 13,2 mg, 0,330 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 5 horas, se inactivó con agua (1,00 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y la solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (125 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 1,44 (s, 9H), 2,42 (q, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,26 (t, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 480.

Ejemplo 141

2-[5-([2-(acetilamino)etil]amino)metil]-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo



ES 2 283 532 T3

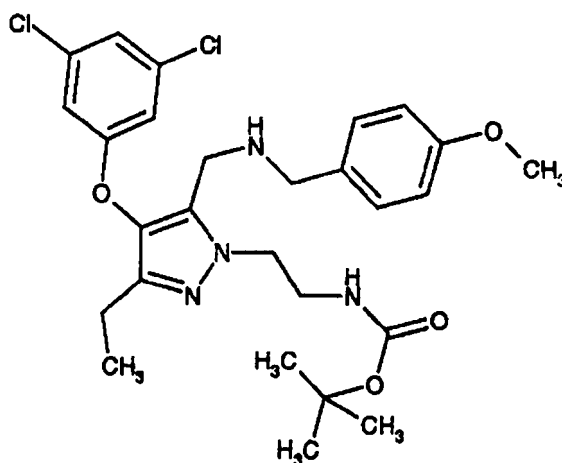
Se añadió N-acetiletilenodiamina (153 mg, 1,50 mmol) en isopropanol (1 ml) a una solución agitada del bromuro del Ejemplo 137 (148 mg, 0,300 mmol) y diisopropiletilamina (57 μ l, 0,330 mmol) en isopropanol (2 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y la mezcla se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en diclorometano (50 ml) se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (90:10, en volumen) y después con diclorometano:metanol:amoníaco (90:9:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (122 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,94 (d, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,19 (m, 2H), 5,68 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 514.

Ejemplo 142

2-(4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-5-[(4-metoxibencil)-amino]metil)-1H-pirazol-1-il)etilcarbamato de terc-butilo



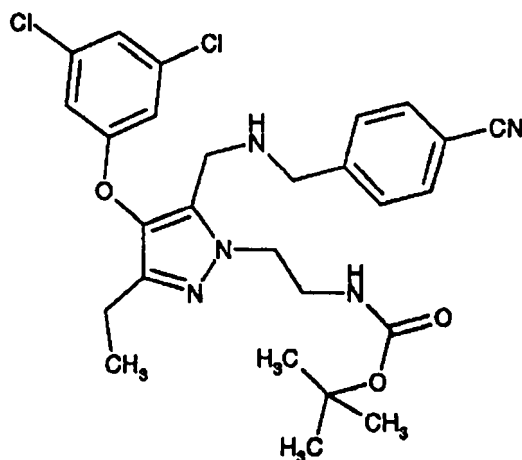
Se agitaron 4-metoxibenzaldehído (46 μ l, 0,380 mmol), la amina del Ejemplo 138 (172 mg, 0,400 mmol) y sulfato de magnesio (200 mg) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (4 ml) y se añadió borohidruro sódico (18 mg, 0,480 mmol) con agitación vigorosa. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 4 horas y después se añadió agua (2 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) y después con diclorometano:metanol (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (142 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (t, 3H), 1,40 (s, 9H), 2,42 (m, 2H), 3,55 (m, 5H), 3,66 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 6,74 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,11 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 549.

Ejemplo 143

2-[5-[(4-Cianobencil)amino]metil]-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo

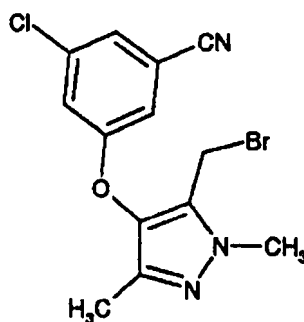


Una mezcla de 4-cianobenzaldehído (50 mg, 0,380 mmol), la amina del Ejemplo 138 (172 mg, 0,400 mmol), sulfato de magnesio (200 mg) y diclorometano (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (4 ml) y se añadió borohidruro sódico (18 mg, 0,480 mmol) con agitación vigorosa. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 4 horas y después se añadió agua (2 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml). La solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen) y después con diclorometano:metanol (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (120 mg) en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,40 (q, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 544.

Ejemplo 144

3-[[5-(Bromometil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo



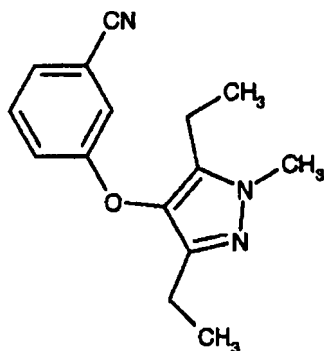
Se añadió *N*-bromosuccinimida (340 mg, 1,90 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 112 (500 mg, 1,90 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (340 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 76-78°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,03 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,34 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 342.

Ejemplo 145

3-[(3,5-Dietil-1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 22 mg, 0,53 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 60 (100 mg, 0,41 mmol) y yoduro de metilo (34 μ l, 0,53 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de pentano al 100% cambiando a acetato de etilo al 100% y finalmente acetato de etilo:metanol (10:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (65 mg) en forma de un aceite incoloro.

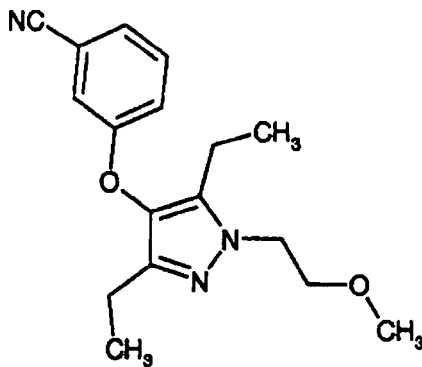
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 7,12-7,38 (m, 4H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 256, $[\text{MNa}^+]$ 278.

Microanálisis: Encontrado C, 70,15; H, 6,78; N, 16,42. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,08\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 70,17; H, 6,74; N, 16,37%.

Ejemplo 146

3-[(3,5-Dietil-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 22 mg, 0,54 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 60 (100 mg, 0,41 mmol) y 1-bromo-2-metoxi-etano (51 μ l, 0,54 mmol) en dimetilformamida (1,5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de pentano al 100% cambiando a acetato de etilo al 100% y finalmente acetato de etilo:metanol (90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (66 mg) en forma de un aceite incoloro.

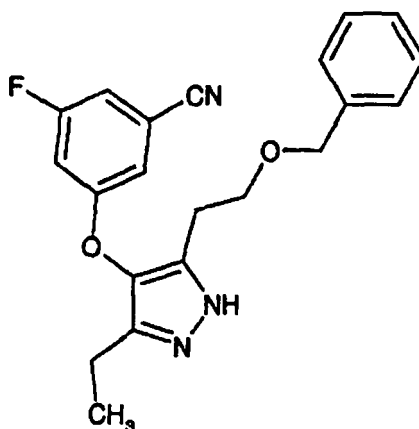
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 7,11-7,38 (m, 4H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 300, $[\text{MNa}^+]$ 322.

Microanálisis: Encontrado C, 68,21; H, 7,07; N, 14,04. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere C, 67,85; H, 7,12; N, 14,09%.

Ejemplo 147

3-({5-[2-(Benciloxi)etil]-3-etil-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzonitrilo



Se añadió hidrato de hidrazina (390 μ l, 8,00 mmol) a una solución del enol de la Preparación 60 (2,47 g, 6,69 mmol) en ácido acético (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (70:30 cambiando a 50:50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5,8 g) en forma de un aceite amarillo.

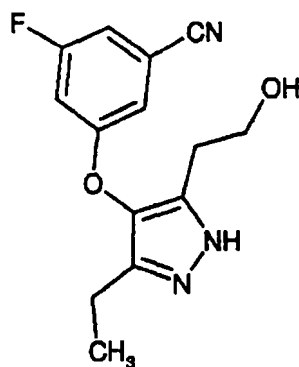
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,67 (t, 2H), 3,62 (t, 2H), 4,48 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,24 (m, 5H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 364.

Microanálisis: Encontrado C, 66,96; H, 5,62; N, 11,25. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{F} \cdot 0,60\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 67,04; H, 5,68; N, 11,17%.

Ejemplo 148

3-{{3-Etil-5-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il}oxi}-5-fluorobenzonitrilo



Se añadió cloruro de hierro(III) (9,30 g, 57,5 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 147 (2,10 g, 5,75 mmol) en diclorometano (90 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (100 ml) y después con una solución acuosa saturada de etilendiaminotetraacetato (70 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,2 g) en forma de un aceite pardo que solidificó tras reposo.

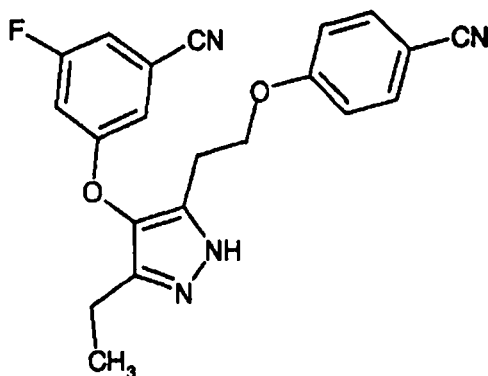
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,63 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,98 (m, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 276.

Microanálisis: Encontrado C, 60,69; H, 5,12; N, 15,08. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ requiere C, 61,08; H, 5,13; N, 15,26%.

Ejemplo 149

3-({5-[2-(4-Cianofenoxi)etil]-3-etil-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzonitrilo



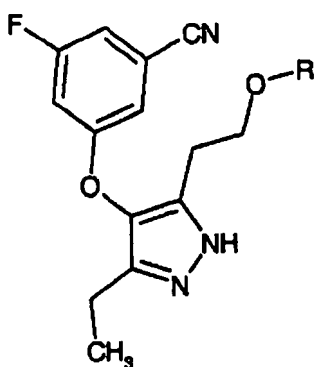
Se añadieron secuencialmente 4-hidroxi-benzonitrilo (49 mg, 0,41 mmol), trifenilfosfina (106 mg, 0,41 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (65 μ l, 0,41 mmol) a una solución del alcohol del Ejemplo 148 (74 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con tolueno:acetato de etilo (75:25, en volumen), proporcionando el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,18 (t, 3H), 2,49 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 6,82 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 7,56 (m, 2H).

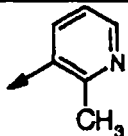
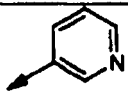
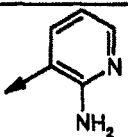
LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 377.

Ejemplos 150-152

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:

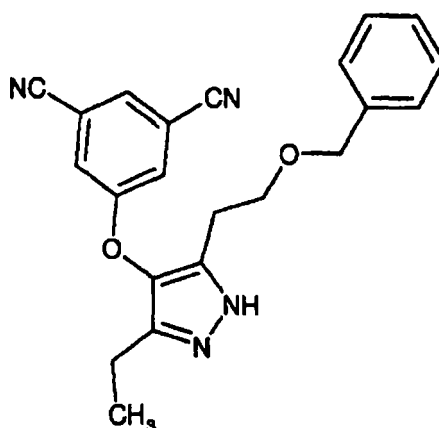


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 149 usando el apropiado alcohol arílico como el material de partida.

Ejemplo No.	No de Ejemplo del Material de Partida	R	Datos analíticos
150 ¹	148		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,18 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,52 (q, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,99 (m, 4H), 8,04 (m, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH ⁺] 367.
151 ¹	148		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,19 (t, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 8,22 (m, 2H). LRMS (termonebulización): m/z [MH ⁺] 353.
152 ¹	148		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,20 (t, 3H), 2,53 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 4,85 (s a, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,63 (d, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH ⁺] 368.
¹ Estos compuestos se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de ciclohexano:acetato de etilo (75:25, después 66:34 y después 50:50, en volumen), cambiando a acetato de etilo y finalmente acetato de etilo:metanol (90:10, en volumen).			

Ejemplo 153

5-([5-[2-(benciloxi)etil]-3-etil-1H-pirazol-4-il]oxi)isofталонitrilo



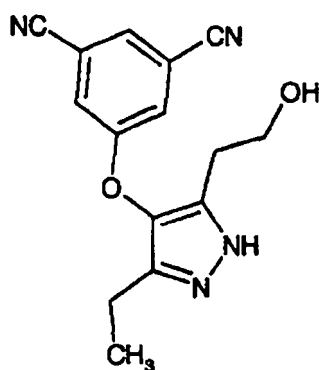
Se añadió hidrato de hidrazina (177 μ l, 3,66 mmol) a una solución del enol bruto de la Preparación 61 (917 mg, 2,40 mmol) en ácido acético (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:ciclohexano (75:25, en volumen) cambiando a tolueno:acetato de etilo (50:50, en volumen), dando el producto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando una columna de 3 μ m Develosil combi-rp C30 de 50x4,6 mm, eluyendo con un gradiente de disolvente de 5:95 de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en agua:acetonitrilo, proporcionando el compuesto del título (5 mg) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,30 (m, 7H), 7,55 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 231, [MNa^+] 253.

Ejemplo 154

5-([3-etil-5-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi)isofталонitrilo



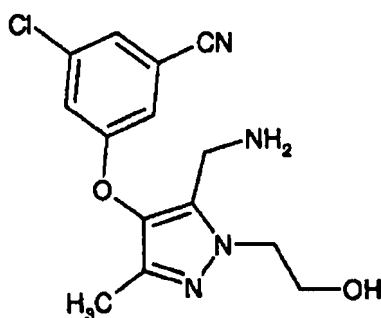
Se añadió cloruro de hierro(III) (217 mg, 1,30 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 153 (50 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml), se lavó con agua (100 ml) y después con una solución acuosa saturada de etilendiamintetraacetato de sodio (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (t, 3H), 2,51 (q, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,88 (t, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 283.

Ejemplo 155

3-[[5-(Aminometil)-1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo



El alcohol protegido de la Preparación 31 (100 mg, 0,23 mmol) y fluoruro de terc-butil-amonio (360 μ l de una solución 1 M en tetrahidrofurano, 0,36 mmol) se agitaron en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se purificó en una columna de ácido sulfónico soportada en polímero BondElut® SCX lavando con metanol (2x3 ml) para eliminar las impurezas y con amoniaco acuoso 2 N para retirar el producto. Este procedimiento se repitió dos veces, proporcionando el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite incoloro.

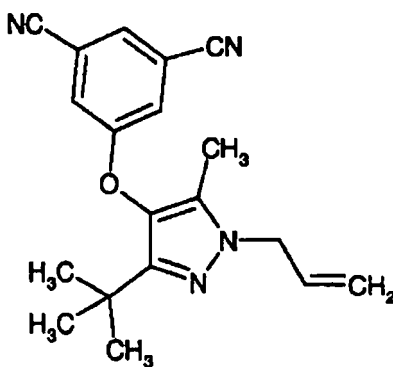
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,99 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,32 (t, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 309.

Microanálisis: Encontrado C, 53,32; H, 5,17; N, 16,38. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot 0,85\text{CH}_3\text{OH}$ requiere C, 53,40; H, 5,55; N, 16,77%.

Ejemplo 156

5-[(1-Alil-3-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 120 mg, 3,15 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 130 (800 mg, 2,80 mmol) y bromuro de alilo (345 mg, 2,80 mmol) en dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2x50 ml) y después con salmuera (50 ml) y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con gradiente de disolvente de pentano cambiando a acetato de etilo:pentano (20:80, en volumen), proporcionando el compuesto del título (600 mg) en forma de un aceite incoloro.

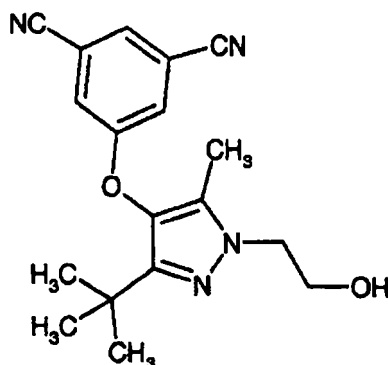
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,21 (s, 9H), 1,96 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 5,04 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 322.

Microanálisis: Encontrado: C, 70,79; H, 6,29; N, 17,11. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,05 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 70,48; H, 6,24; N, 17,26%.

Ejemplo 157

5-[[3-*terc*-Butil-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]isofalonnitrilo



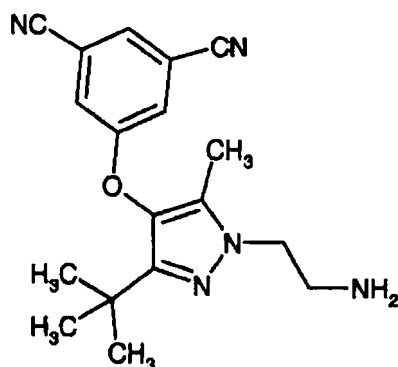
Se disolvieron peryodato sódico (1,00 g, 4,60 mmol), tetróxido de osmio (solución al 1,5% en *terc*-butanol, 190 mg, 0,02 mmol) y el pirazol del Ejemplo 156 (600 mg, 1,86 mmol) en acetona (9 ml) y agua (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 5 horas. Se retiró la acetona a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x30 ml) y después con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Después, el aldehído bruto se disolvió en metanol (15 ml) y se añadió en porciones borohidruro sódico (84 mg, 2,22 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 horas y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2x10 ml) y después con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de pentano cambiando a acetato de etilo:pentano (50:50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (250 mg) en forma de un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 3,67 (s, 1H), 4,04 (m, 4H), 7,35 (s, 2H), 7,54 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 325.

Microanálisis: Encontrado C, 64,30; H, 6,10; N, 16,35. C₁₈H₂₀N₄O₂·0,20 CH₂Cl₂ requiere C, 64,04; H, 6,02; N, 16,41%.

Ejemplo 158

5-[[1-(2-Aminoetil)-3-*terc*-butil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]isofalonnitrilo



Se disolvió difenilfosforilazida (305 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió a una solución del pirazol del Ejemplo 157 (180 mg, 0,55 mmol), trifenilfosfina (291 mg, 1,10 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (193 mg, 1,10 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 18 horas, después se añadió trifenilfosfina (291 mg, 1,10 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas más. Después se añadió agua (180 μl, 10,0 mmol) y la reacción se agitó durante 64 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y la pasta blanca residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:4,5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (55 mg) en forma de un aceite incoloro.

ES 2 283 532 T3

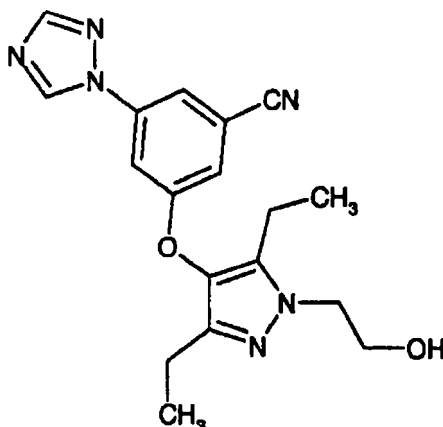
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (s, 9H), 1,78 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 324.

Microanálisis: Encontrado C, 64,46; H, 6,48; N, 20,47. C₁₈H₂₁N₅O 0,20 CH₂Cl₂ requiere C, 64,22; H, 6,34; N, 20,57%.

Ejemplo 159

3-*{[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi}-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo*



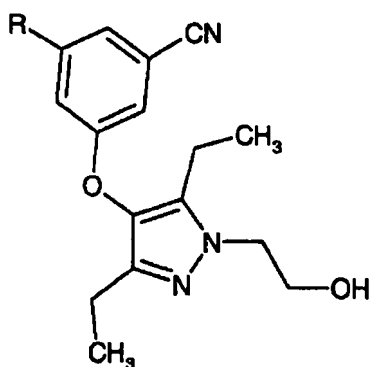
Se añadió carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol) a una solución de 1H[1,2,4]triazol (38 mg, 0,55 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 10 minutos. Después se añadió el fluoruro de arilo de la Preparación 62 (210 mg, 0,5 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido (1 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (67,5 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 122-124°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,61 (s, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,54 (s, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 353.

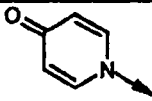
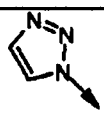
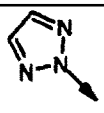
Microanálisis: Encontrado C, 60,69; H, 5,83; N, 22,98. C₁₈H₂₀N₆O₂ 0,08 CH₂Cl₂ requiere C, 60,46; H, 5,66; N, 23,40%.

Ejemplos 160-162

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:

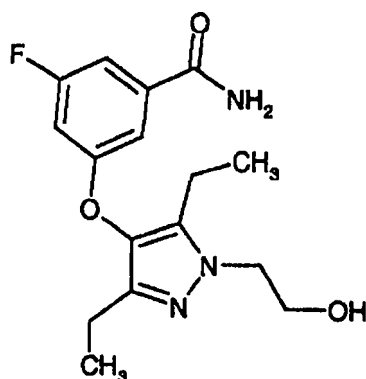


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 159 usando el apropiado heterociclo como el material de partida.

Ejemplo No (No de la Preparación del Material de Partida)	R	Datos Analíticos
160 (62)		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 3,62 (s, 1H), 4,02 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,44 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,49 (d, 2H). P.f. 169-170°C. LRMS (termonebulización): m/z [MH ⁺] 379. Microanálisis: Encontrado: C, 65,68; H, 5,98; N, 14,31. C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃ ·0,09CH ₂ Cl ₂ requiere C, 65,61; H, 5,79; N, 14,51%.
161 ¹ (62)		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,56 (t, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,98 (s, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH ⁺] 353. HRMS: [MH ⁺] 353,1722. C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₂ requiere 353,1720.
162 ¹ (62)		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,62 (t, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH ⁺] 353. HRMS: [MH ⁺] 353,1719. C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₂ requiere 353,1720.
¹ Los dos compuestos se aislaron a partir de una sola reacción partiendo de 1,2,3-triazol, siendo el más polar el Ejemplo 161.		

Ejemplo 163

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-fluorobenzamida



ES 2 283 532 T3

El alcohol protegido de la Preparación 64 (432 mg, 1,07 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (30,3 mg, 0,11 mmol) se disolvieron en metanol (4 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 93:7, en volumen), proporcionando el compuesto del título (241 mg) en forma de una espuma blanca.

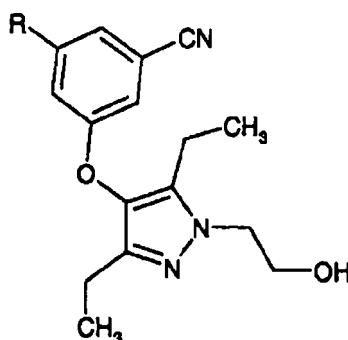
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,68 (s a, 1H), 4,04 (m, 4H), 5,59 (s a, 1H), 5,88 (s a, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,11 (m, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 322.

Microanálisis: Encontrado C, 57,91; H, 6,32; N, 12,56. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot 0,13 \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0,12\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 57,91; H, 6,18; N, 12,56%.

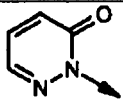
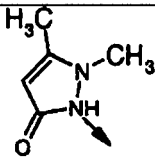
Ejemplos 164-167

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:



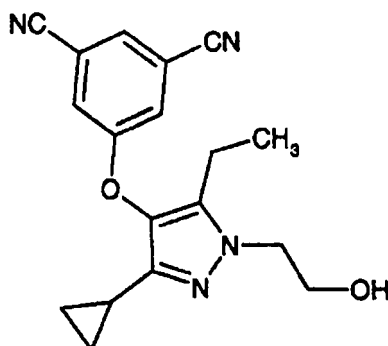
se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 163 usando el apropiado alcohol protegido como el material de partida.

Ejemplo No (No de la Preparación del Material de Partida)	R	Datos Analíticos
161 ⁴ (65)		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,65 (s a, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H). LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 352, $[\text{MNa}^+]$ 374. HRMS: $[\text{MH}^+]$ Encontrado 352,1770. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2$ requiere 352,1768.
165 ¹ (66)		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,24 (t, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,24

		(d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,38 (t, 1H). LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 379, [MNa⁺] 401. HRMS: [MH⁺] Encontrado 379,1766. C₂₁H₂₃N₄O₃ requiere 379,1765 [HNa⁺] Encontrado 401,1585. C₂₁H₂₂N₄O₃ requiere 401,1584.
166 ¹ (67)		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,06 (t, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,88 (s, 1H). LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 380, [MNa⁺] 402. HRMS: [MH⁺] Encontrado 380,1722. C₂₀H₂₂N₅O₃ requiere 380,1717.
167 ² (68)		¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,50 (q, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,04 (t, 1H), 4,08 (t, 2H), 5,64 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,99 (s, 1H). LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 396, [MNa⁺] 418. HRMS: [MH⁺] Encontrado 396,2027. C₂₁H₂₆N₅O₃ requiere 396,2030.
¹ El eluyente usado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de estos compuestos fue diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 80:20, en volumen). ² El eluyente usado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de estos compuestos fue diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 98:2, en volumen).		

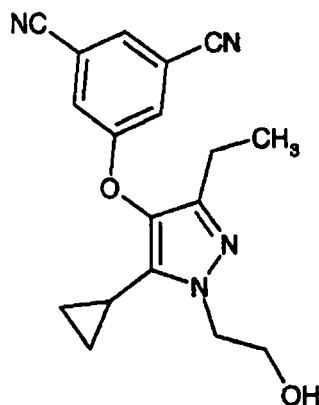
Ejemplo 168

5-[[3-Ciclopropil-5-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



Ejemplo 169

5-[[5-Ciclopropil-3-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



Se añadieron secuencialmente carbonato potásico (91 mg, 0,66 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidropirano (91 μ l, 0,61 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 129 (152 mg, 0,55 mmol) disuelto en dimetilformamida (4 ml) y la reacción se calentó a 35°C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Aún quedaba material de partida, por lo que se aumentó la temperatura hasta 80°C y la reacción se agitó durante 18 horas más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 24 mg, 0,60 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:ciclohexano (75:25, en volumen), proporcionando una mezcla de regioisómeros (239 mg). Los regioisómeros (239 mg, 0,55 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (10 mg, 0,05 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con tolueno:acetato de etilo (50:50, en volumen), produciendo dos productos en forma de aceites incoloros.

Fracción menos polar (Ejemplo 168) - 34 mg

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,76 (m, 4H), 1,05 (t, 3H), 1,45 (m, 1H), 2,48 (q, 2H), 3,39 (s, 1H), 4,02 (m, 4H), 7,39 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [M-H⁺] 321.

ES 2 283 532 T3

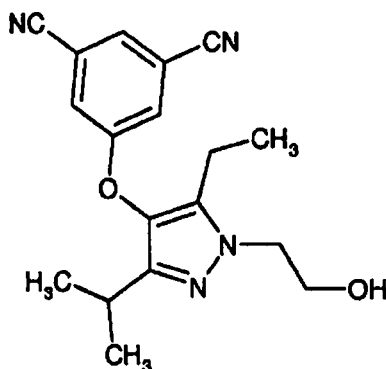
Fracción más polar (Ejemplo 169) - 9 mg

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,62 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,18 (t, 3H), 1,46 (m, 1H), 2,38 (q, 2H), 3,42 (s a, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 323, $[\text{MH}^-]$ 321.

Ejemplo 170

5- $\{[5\text{-Etil-1-(2-hidroxietil)-3-isopropil-1H-pirazol-4-il}]\text{oxi}\}$ isofaltonitrilo



Se añadió 2-(2-bromoetoxi)-tetrahidropirano (91 μl , 0,60 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 131 (153 mg, 0,55 mmol) disuelto en dimetilformamida (4 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 24 mg, 0,60 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con tolueno:acetato de etilo (85:15, en volumen), proporcionando los isómeros separados en forma de aceites incoloros (83 mg del Isómero 1, 55 mg del Isómero 2).

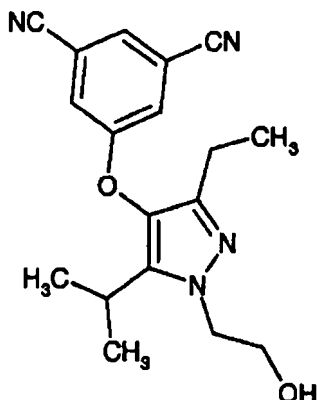
El isómero menos polar (isómero 1) (83 mg, 0,20 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (4 mg, 0,02 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con tolueno:acetato de etilo (66:34, en volumen), proporcionando el compuesto del título (39 mg) en forma de un aceite.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,14 (d, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,68 (sept, 1H), 3,77 (s a, 1H), 4,06 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 325.

Ejemplo 171

5- $\{[3\text{-Etil-1-(2-hidroxietil)-5-isopropil-1H-pirazol-4-il}]\text{oxi}\}$ isofaltonitrilo



ES 2 283 532 T3

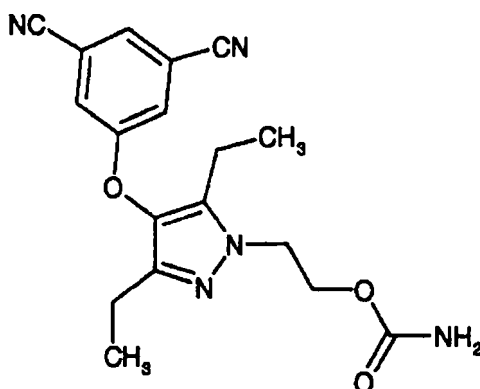
El isómero más polar (isómero 2) del Ejemplo 170 (55 mg, 0,13 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (3 mg, 0,01 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con tolueno:acetato de etilo (66:33, en volumen), proporcionando el compuesto del título (39 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (t, 3H), 1,13 (d, 6H), 2,49 (q, 2H), 2,97 (sept, 1H), 3,59 (t, 1H), 4,06 (m, 4H), 7,37 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 325.

Ejemplo 172

Carbamato de 2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil



Se añadió isocianato de tricloroacetilo (46 μl , 0,38 mmol) a una solución del alcohol del Ejemplo 119 (100 mg, 0,32 mmol) disuelto en diclorometano (3,2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después de agitar durante 2 horas, el diclorometano se retiró a presión reducida y se añadieron metanol (1,6 ml), agua (1,6 ml) y carbonato potásico (134 mg, 0,96 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el sólido residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido blanco.

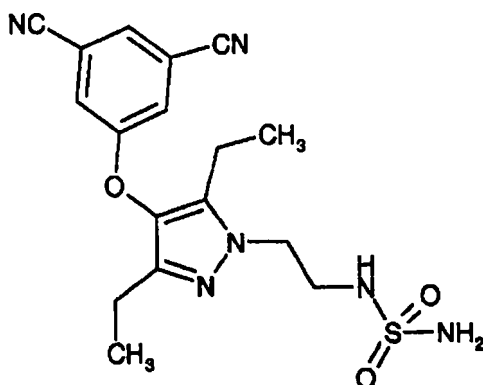
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,44 (m, 2H), 4,62 (s a, 2H), 7,41 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 354.

Microanálisis: Encontrado C, 60,00; H, 5,55; N, 19,82. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,23\text{EtOAc}$ requiere C, 60,30; H, 5,67; N, 18,58%.

Ejemplo 173

N-[2-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etil]sulfamida



ES 2 283 532 T3

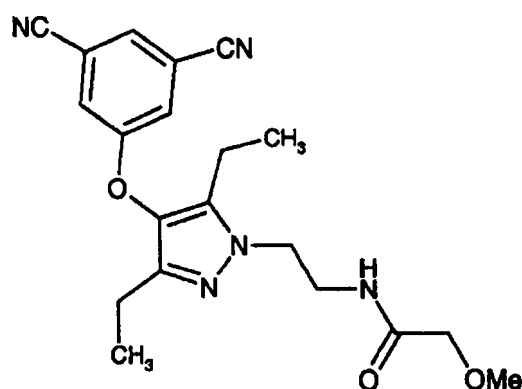
Se añadió sulfamida (31 mg, 0,32 mmol) a una solución de la amina del Ejemplo 127 (100 mg, 0,32 mmol) disuelta en dioxano (0,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 100°C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el aceite pardo residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,61 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,42 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado C, 50,33; H, 5,07; N, 20,60. C₁₇H₂₀N₆O₃S.0,95H₂O requiere C, 50,35; H, 5,44; N, 20,72%.

Ejemplo 174

N-{2-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-2-metoxiacetamida



Se añadieron la amina del Ejemplo 127 (100 mg, 0,32 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (68 mg, 0,35 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmol) a una solución de ácido 1-metoxiacético (27 μl, 0,35 mmol) disuelto en diclorometano (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 18 horas, se concentró a presión reducida y el aceite amarillo residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (32 mg) en forma de un aceite incoloro.

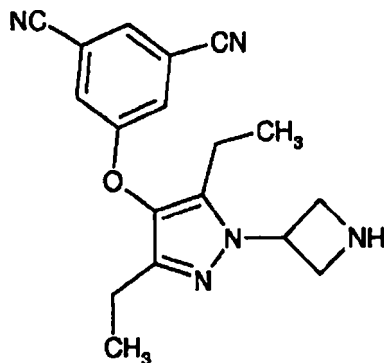
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (t, 3H), 1,16 (t, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,47 (q, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,77 (dd, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 382.

Microanálisis: Encontrado C, 61,26; H, 6,18; N, 17,59. C₂₀H₂₃N₅O₃.0,60H₂O requiere C, 61,24; H, 6,22; N, 17,85%.

Ejemplo 175

5-[[1-(3-Azetidinil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]isofaltonitrilo



Se disolvió la amina protegida de la Preparación 69 (178 mg, 0,42 mmol) en una solución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (1 ml) y dioxano (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente

se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (100:0:0, después 98:2:0, después 95:5:0, después 95:5:0,5, después 90:10:1 y después 80:20:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (33 mg) en forma de un sólido blanco.

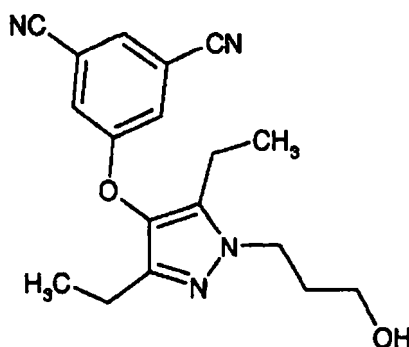
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,05 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,44 (m, 4H), 3,85 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 322.

Microanálisis: Encontrado C, 65,87; H, 5,94; N, 20,98. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_0,38\text{H}_2$ requiere C, 65,87; H, 6,07; N, 21,04%.

Ejemplo 176

5-[[3,5-Dietil-1-(3-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



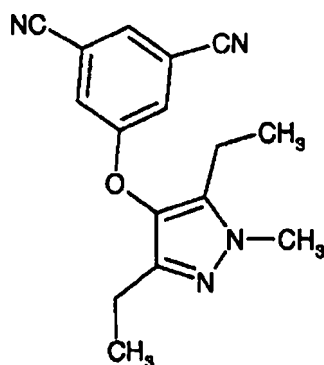
Se disolvieron el alcohol protegido de la Preparación 70 (215 mg, 0,53 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (10 mg, 0,05 mmol) en metanol (2 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (148 mg) en forma de un sólido amarillo pálido, p.f. 93-95°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (m, 6H), 2,04 (tt, 2H), 2,37 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,06 (t, 1H), 3,69 (dt, 2H), 4,18 (t, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 325, $[\text{MNa}^+]$ 347. Microanálisis: Encontrado C, 66,27; H, 6,27; N, 17,00. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ requiere C, 66,28; H 6,24; N, 17,18%.

Ejemplo 177

5-[(3,5-Dietil-1-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]isofталонitrilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 33 mg, 0,82 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 122 (200 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (117 mg, 0,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (0,2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml) y la fase orgánica se aisló usando un cartucho vitrificado 5 μM Whatman PTFE y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo:pentano (20:80, en volumen) cambiando a acetato

ES 2 283 532 T3

de etilo:metanol 0,88 (90:10, en volumen) y después diclorometano:metanol:amoniaco (90:10:1 y después 80:20:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (170 mg) como un sólido amarillo.

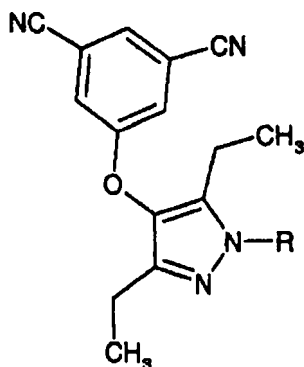
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 281.

Microanálisis: Encontrado C, 68,41; H, 5,71; N, 19,93. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$ requiere C, 68,55; H, 5,75; N, 19,99%.

Ejemplos 178-180

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:



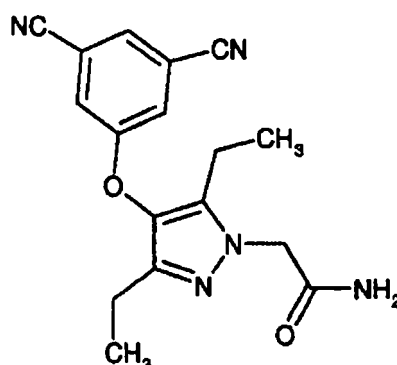
se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 177 usando el apropiado haluro de alquilo como el material de partida.

Ejemplo No (No de Ejemplo del Material de Partida)	R	Datos Analíticos
178 (122)		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (t, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,56 (s, 1H). LRMS (electronebulización) : m/z [MH^+] 325, [MNa^+] 347. Microanálisis: Encontrado C, 65,73; H, 6,17; N, 17,08. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$ requiere C, 65,74; H, 6,28; N, 17,04%.
179 ^{1,2} (122)		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 1,98 (tt, 2H), 2,38 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,57 (s, 1H). LRMS (electronebulización) : m/z [MH^+] 324. Microanálisis: Encontrado C, 64,86; H, 6,51; N, 20,79. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O} \cdot 0,57 \text{H}_2\text{O}$ requiere C, 64,79; H, 6,69; N, 20,99%.
180 ³ (122)		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (t, 3H),

		1,14 (t, 3H), 2,41 (q, 2H), 2,47 (q, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,57 (s, 1H). LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 339. Microanálisis: Encontrado C, 63,58; H, 5,35; N, 16,35, C₁₈H₁₈N₄O₃. 0,10 H₂O requiere C, 63,56; H, 5,39; N, 16,47%.
¹ Los dos reactivos se calentaron conjuntamente como un fundido a 160°C durante 24 horas y la reacción se preparó repartiéndose entre diclorometano y una solución de bicarbonato sódico, se extrajo la fase orgánica con ácido clorhídrico 2 M y la fase acuosa se basificó con carbonato sódico. Después de la extracción con diclorometano, las fase orgánica se secó y se concentró, dando el producto bruto. ² El eluyente usado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (95:5:0,5 cambiando a 80:20:1), en volumen). ³ El eluyente usado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue pentano:acetato de etilo (75:25 cambiando a 66:34 y después a 50:50, en volumen). ⁴ Se usó sal clorhidrato del haluro de alquilo de partida.		

Ejemplo 181

2-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acetamida



Se disolvió el éster del Ejemplo 180 (200 mg, 0,59 mmol) en una solución de amoniaco 2M en metanol (5 ml) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 75°C durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de disolvente de diclorometano:metanol:amoniaco 0,88 (95:5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (6 mg).

ES 2 283 532 T3

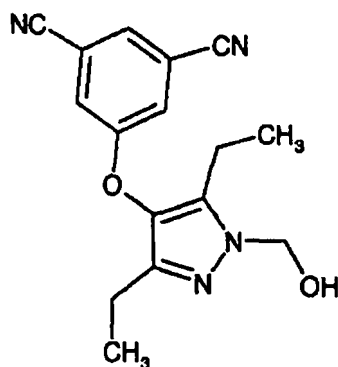
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 1,15 (t, 3H), 2,44 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,55 (s a, 1H), 6,22 (s a, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [M-H⁺] 322.

Microanálisis: Encontrado: C, 68,41; H, 5,71; N, 19,93. C₁₆H₁₆N₄O requiere C, 68,55; H, 5,75; N, 19,99%.

Ejemplo 182

5-[3,5-Dietil-1-(hidroximetil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



Se añadió formaldehído (solución en agua al 37%, 253 μl, 3,14 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 122 (440 mg, 1,65 mmol) en etanol (5 ml) y la reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el sólido amarillo residual se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (10 ml) y la fase orgánica se retiró. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2x15 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (490 mg) en forma de un sólido blanco.

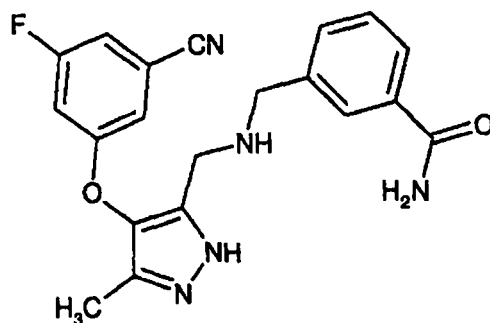
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,61 (q, 2H), 5,49 (s, 2H), 5,68 (s a, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 267.

Microanálisis: Encontrado C, 64,28; H, 5,52; N, 18,47. C₁₆H₁₆N₄O₂·0,15H₂O requiere C, 64,27; H, 5,49; N, 18,24%.

Ejemplo 183

3-[(4-(3-Ciano-5-fluorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metil]amino)metil]benzamida



El pirazol de la Preparación 75 (320 mg, 0,91 mmol) y la amina de la Preparación 80 (680 mg, 4,61 mmol) se calentaron a reflujo en isopropanol (5 ml) durante 1,5 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo

ES 2 283 532 T3

se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5, en volumen), dando el producto, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa usando una columna de 3 μ m Develosil combi-rp C30 de 50x4,6 mm, eluyendo con un gradiente de disolventes de 5:95 de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en acetonitrilo:acetonitrilo (0-6 min 95:5 cambiando a 50:50; 6-7 min 50:50; 7-7,1 min 50:50 cambiando a 5:95; 7,1-8 min 5:95), proporcionando el compuesto del título (38 mg).

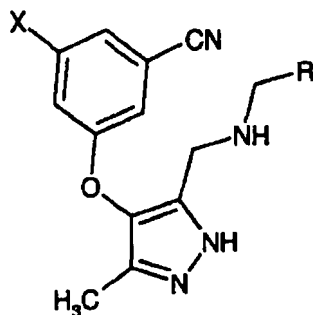
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD_3): δ = 2,14 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 380.

Microanálisis: Encontrado C, 51,32; H, 3,91; N, 13,69. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$ 1,00 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 10 H_2O requiere C, 51,49; H, 4,16; N, 13,65%.

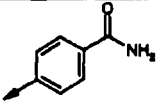
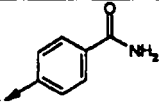
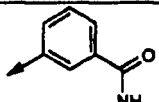
Ejemplos 184-188

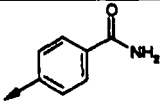
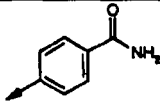
Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:



se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 183 usando como materiales de partida los apropiados pirazoles (P) y aminas (A).

(Tabla pasa a página siguiente)

Ej. No.	No. de Prep. P	No. de Prep. A	X	R	Datos Analíticos
184 ¹	75	55	F		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,09 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,72 (d, 2H). LRMS (termonebulización): m/z [MH ⁺] 380.
185 ¹	76	55	CN		p.f. 114-116°C ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,08 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,79 (s, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH ⁺] 387.
186 ¹	18	80	Cl		p.f. 98-101°C. ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,04 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,81 (s, 1H). LRMS (termonebulización) : m/z [MH ⁺] 396. Microanálisis: Encontrado C, 56,98; H, 4,58; N, 17,69. C ₂₀ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ ·0,40CH ₂ Cl ₂ requiere C, 57,01; H, 4,41; N, 16,29%.

187 ^{1,2,3}	77	55	Me		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (d, 2H). LRMS (electronebulización) : m/z [MH ⁺] 376, [M-H ⁺] 374 Microanálisis: Encontrado C, 65,59; H, 5,65; N, 18,19. C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂ ·0,50H ₂ O requiere C, 65,51; H, 5,77; N, 18,22%.
188 ⁴	78	55	H		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,15 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,90 (d, 2H). Microanálisis: Encontrado C, 53,51; H, 4,13; N, 13,59. C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ ·1,25TFA requiere C, 53,63; H, 4,05; N, 13,90%.

¹ No se requirió HPLC preparativa para la purificación de este compuesto.

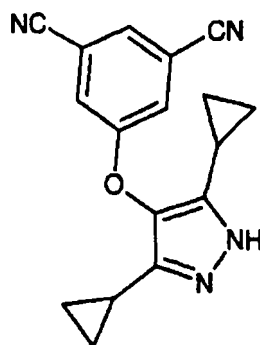
² El eluyente usado para la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5 cambiando a 90:10:1, en volumen).

³ El producto se trituyó con diclorometano que contenía una traza de metanol - cristalizó un sólido que era una impureza. Este se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1, en volumen), dando el compuesto del título.

⁴ La columna usada para la HPLC preparativa fue una LUNA C18 10 µm 150x21,2 mm.

Ejemplo 189

5-[(3,5-Dicloropropil-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo



Se añadió hidrato de hidrazina (133 μ l, 2,75 mmol) a una solución de la dicetona de la Preparación 82 (735 mg, 2,50 mmol) en ácido acético (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 64 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2 cambiando a 96:4, en volumen), proporcionando el compuesto del título (473 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 168-170°C.

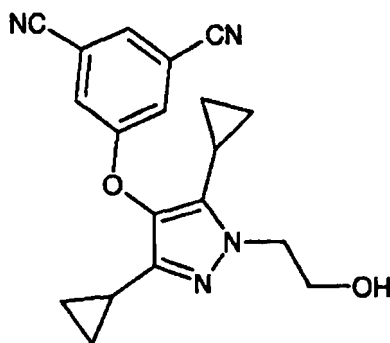
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,77 (m, 4H), 0,85 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,59 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 291.

Microanálisis: Encontrado C, 69,90; H, 4,85; N, 19,18. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,10\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 69,90; H, 4,90; N, 19,18%.

Ejemplo 190

5-[[3,5-Dicloropropil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofalonnitrilo



Se añadió 2-hidroxietilhidrazina (84 mg, 1,10 mmol) a una solución de la dicetona de la Preparación 82 (294 mg, 1,00 mmol) en ácido acético (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 64 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (137 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 115-117°C.

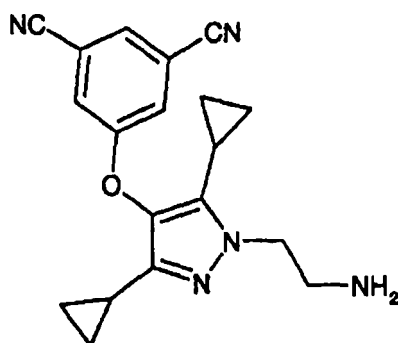
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,67 (m, 2H), 0,80 (m, 4H), 0,85 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 355.

Microanálisis: Encontrado C, 67,63; H, 5,55; N, 16,35. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,17\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 67,63; H, 5,48; N, 16,60%.

Ejemplo 191

5-*{[1-(2-Aminoetil)-3,5-diciclopropil-1H-pirazol-4-il]oxi}*isoftalonitrilo

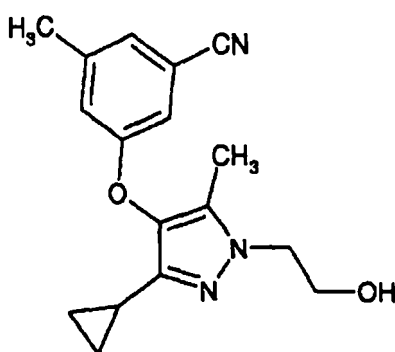


Se calentaron clorhidrato de 2-cloroetilamina (192 mg, 1,65 mmol) y el pirazol del Ejemplo 189 (440 mg, 1,50 mmol) como un fundido a 160°C durante 18 horas y el residuo se repartió entre diclorometano (25 ml) y una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0 cambiando a 95:5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (9,2 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 175-177°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,70 (m, 2H), 0,79 (m, 4H), 0,88 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,58 (s, 1H).

Ejemplo 192

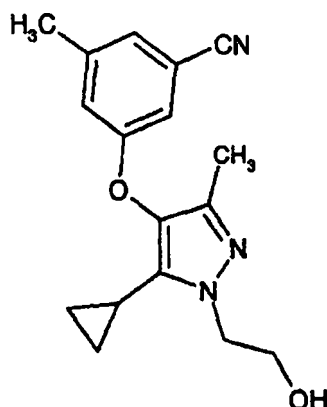
3-*{[3-Ciclopropil-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi}*-5-metilbenzonitrilo



y

Ejemplo 193

3-*{[5-Ciclopropil-1-(2-hidroxietil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]oxi}*-5-metilbenzonitrilo



ES 2 283 532 T3

Se añadió 2-hidroxi-etil-hidrazina (326 μ l, 4,80 mmol) a una solución de la dicetona de la Preparación 86 (1,00 g, 4,37 mmol) en ácido acético (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el aceite naranja residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (50:50 cambiando a 100:0, en volumen), proporcionando dos aceites amarillo pálido.

Fracción menos polar (Ejemplo 192) - 419 mg

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,69 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,46 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 298.

Microanálisis: Encontrado C, 68,29; H, 6,51; N, 13,92. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13%.

Fracción más polar (Ejemplo 193) - 201 mg

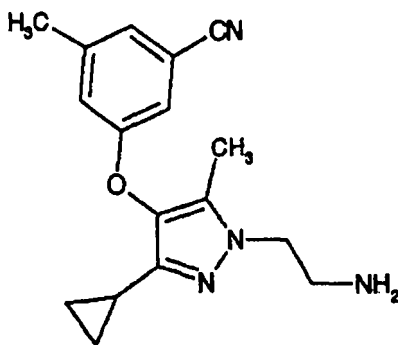
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,75 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,45 (s, 1H), 4,00 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 298,

Microanálisis: Encontrado C, 68,44; H, 6,49; N, 13,95. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13%.

Ejemplo 194

3-[3-Ciclopropil-1-(2-amino-etil)-5-metil-1H-pirazol-4-iloxi]-5-metil-benzonitrilo



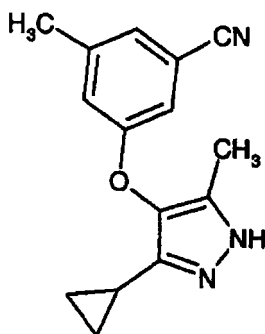
Se disolvieron el alcohol del Ejemplo 192 (140 mg, 0,47 mmol), trifenilfosfina (309 mg, 1,18 mmol) y ftalimida (174 mg, 1,18 mmol) en tetrahidrofurano (9 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió durante 10 minutos azodicarboxilato de diisopropilo (232 μ l, 1,18 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (11 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (114 μ l, 2,35 mmol). La solución blanca espesa se agitó durante 18h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se añadió metanol (10 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 2 M (20 ml) y la fase acuosa se lavó con diclorometano (5x10 ml), se basificó con hidróxido sódico acuoso 1 M y se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (135 mg) en forma de un aceite amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,70 (m, 4H), 1,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,97 (t, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,05 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 297.

Microanálisis: Encontrado C, 63,81; H, 6,51; N, 17,30. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,36\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 63,78; H, 6,39; N, 17,14%.

Ejemplo 195

3-[(3-Ciclopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-metilbenzonitrilo



Se añadió hidrato de hidrazina (31 μ l, 0,64 mmol) a una solución de la dicetona de la Preparación 86 (150 mg, 0,58 mmol) en ácido acético (1,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (60:40 cambiando a 40:60, en volumen), proporcionando el compuesto del título (140 mg).

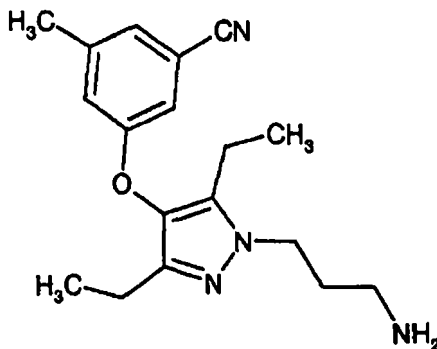
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,60 (m, 4H), 1,69 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 254.

Microanálisis: Encontrado C, 68,35; H, 6,13; N, 15,10. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. 0,29 EtOAc requiere C, 68,72; H, 6,32; N, 14,88%.

Ejemplo 196

3-[[1-(3-Aminopropil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



Se calentaron clorhidrato de 3-cloropropilamina (62 mg, 0,48 mmol) y el pirazol del Ejemplo 123 (113 mg, 0,44 mmol) como un fundido a 150°C durante 18 horas. Después de la refrigeración el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (98:2:0 cambiando a 95:5:0,5, en volumen). Quedaba una impureza por lo que el aceite se disolvió en acetona (3 ml) y se añadió ácido (L)-tartárico (54 mg, 0,44 mmol). La mezcla se calentó para conseguir la disolución y se enfrió. El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con acetona (10 ml), proporcionando el compuesto del título (127 mg) en forma de un sólido blanco que fue la sal de tartrato.

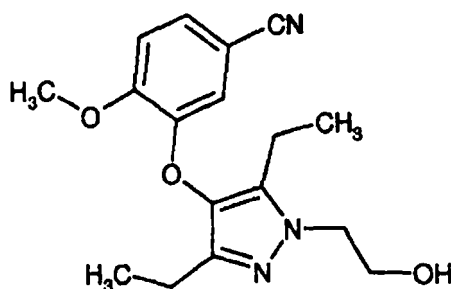
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,05 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 2,37 (q, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,57 (q, 2H), 2,99 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,19 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 313.

Microanálisis: Encontrado C, 56,81; H, 6,57; N, 12,06. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$ requiere C, 57,13; H, 6,54; N, 12,11%.

Ejemplo 197

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxi-5-cianofenilo)oxi]-4-metoxibenzonitrilo]



Se añadió carbonato de cesio (700 mg, 2,14 mmol) a una solución agitada de 2-metoxi-5-cianofenol (285 mg, 2,15 mmol) y la diona de la Preparación 2 (348 mg, 2,15 mmol) en acetona (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50°C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano (5 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se aisló usando un cartucho vitrificado 5 μ M Whatman PTFE y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (5,4 ml) y se añadió 2-hidroxi-etil-hidrazina (160 μ l, 2,15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el aceite naranja residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una gradiente de disolventes de acetato de etilo:pentano (25:75 cambiando a 50:50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (182 mg).

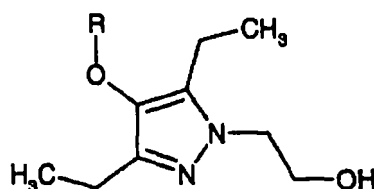
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,71 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 316.

Microanálisis: Encontrado C, 64,57; H, 6,73; N, 13,15. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ requiere C, 64,74; H, 6,71; N, 13,32%.

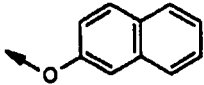
Ejemplos 198-199

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de fórmula general:



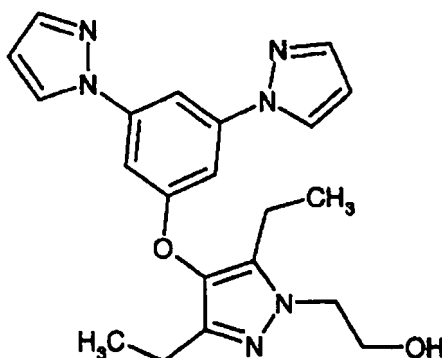
se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 197 usando la β -dicetona de la Preparación 2 y el apropiado alcohol arílico como los materiales de partida.

Ejemplo No.	R	Datos Analíticos
198		$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,07 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,41 (m, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH^+]

		311.
199		¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,19 (m, 6H), 2,48 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,80 (s, 1H). LRMS (termonebulización) : m/z [MH ⁺] 311. Microanálisis: Encontrado C, 72,16; H, 7,20; N, 8,95. C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ ·0,10EtOAc requiere C, 72,45; H, 7,19; N, 8,63.

Ejemplo 200

2-{4-[3,5-Di(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il}etanol



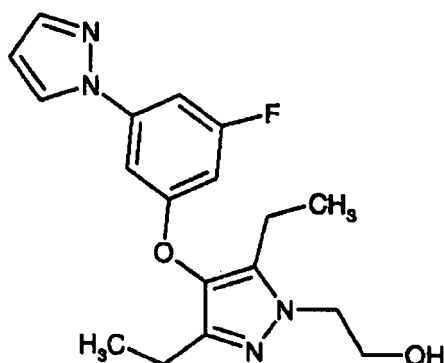
Se disolvieron el alcohol protegido de la Preparación 88 (254 mg, 0,53 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (10 mg, 0,05 mmol) en metanol (4 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 93:7, en volumen), proporcionando el compuesto del título (56 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 108-110°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,44 (s, 2H), 7,16 (s, 2H), 7,68 (s, 3H), 7,92 (s, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 393, [MNa⁺] 415. Microanálisis: Encontrado C, 63,62; H 6,11; N, 21,11. C₂₁H₂₄N₆O₂·0,06CH₂Cl₂ requiere C, 63,63; H, 6,12; N, 21,14%.

Ejemplo 201

2-{3,5-Dietil-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-1H-pirazol-1-il}etanol



Se disolvieron el alcohol protegido de la Preparación 89 (38,6 mg, 0,09 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (3,5 mg, 0,01 mmol) en metanol (1 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (4 ml) y diclorometano (4 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (23 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 120-122°C.

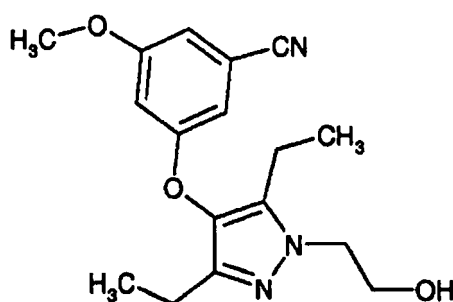
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MNa⁺] 367.

HRMS: [MH⁺] Encontrado 345,1717. C₁₈H₂₂FN₄O₂ requiere 345,1722.

Ejemplo 202

3-{[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi}-5-metoxibenzonitrilo



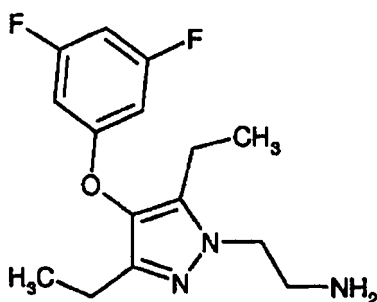
Se disolvieron el alcohol protegido de la Preparación 90 (400 mg, 1,00 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (19 mg, 0,10 mmol) en metanol (10 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen), proporcionando el compuesto del título (174 mg) en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,09 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 316.

Microanálisis: Encontrado C, 63,63; H, 6,76; N, 13,06. C₁₇H₂₁N₃O₃·0,08CH₂Cl₂ requiere C, 63,68; H, 6,68; N, 13,04%.

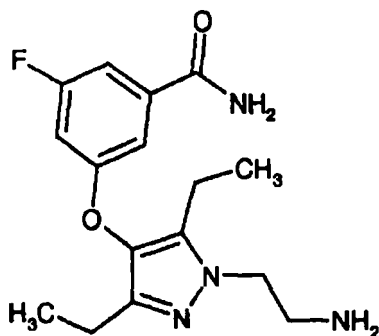
Ejemplo 203

2-[4-(3,5-Difluorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etilamina

Se disolvieron el alcohol del Ejemplo 38 (371 mg, 1,25 mmol), trifenilfosfina (984 mg, 3,75 mmol) y ftalimida (552 mg, 3,75 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió durante 10 minutos azodicarboxilato de diisopropilo (738 μ l, 3,75 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (2 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (25 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (303 μ l, 6,25 mmol). La suspensión se agitó durante 4 horas a 45°C en una atmósfera de nitrógeno, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol. La solución después se pasó a través de una columna SCX, eluyendo con metanol para retirar las impurezas y después con una solución 2 M de amoníaco en metanol para eluir el producto. Después, el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (212 mg) en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (m, 6H), 2,43 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,21 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,43 (m, 3H). Microanálisis: Encontrado C, 59,78; H, 6,50; N, 14,35. C₁₅H₁₉F₂N₃O. 0,26 H₂O requiere C, 60,05; H, 6,56; N, 14,01%.

Ejemplo 204

3-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-fluorobenzamida

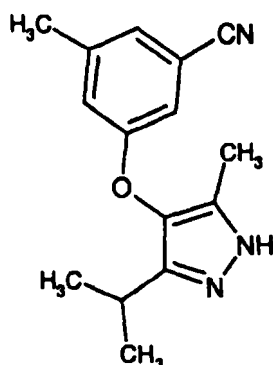
Se disolvieron el alcohol del Ejemplo 163 (142 mg, 0,44 mmol), trifenilfosfina (346 mg, 1,32 mmol) y ftalimida (194 mg, 1,32 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió durante 10 minutos azodicarboxilato de diisopropilo (260 μ l, 1,32 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (9 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (107 μ l, 2,2 mmol). La suspensión se agitó durante 4 horas a 45°C en una atmósfera de nitrógeno, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol. La solución después se pasó a través de una columna de ácido sulfónico soportada en polímero para eluir el producto. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre alúmina, eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,43 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,17 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 6,01 (s a, 1H), 6,25 (s a, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,16 (m, 2H).

HRMS: [MH⁺] Encontrado 321,1718, C₁₆H₂₁FN₄O₂ requiere 321,1722.

Ejemplo 205

3-[(3-Isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-metilbenzonitrilo



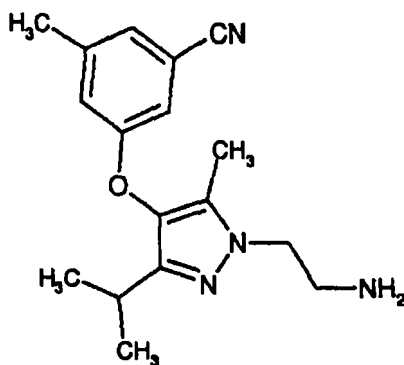
Se añadió hidrato de hidrazina (100 μ l, 2,10 mmol) a una solución de la dicetona de la Preparación 91 (544 mg, 2,10 mmol) en ácido acético (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 64 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (66:34, en volumen), proporcionando el compuesto del título (308 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,22 (d, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,11 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 256.

Ejemplo 206

3-[[1-(2-Aminoetil)-3-isopropil-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



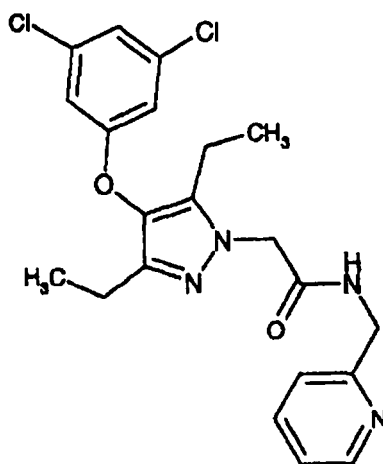
Se calentaron el pirazol del Ejemplo 205 (70 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato de 2-cloroetilamina (38 mg, 0,33 mmol) como un fundido a 150°C durante 18 horas. El residuo se enfrió y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5, en volumen), dando el compuesto del título (25 mg).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,18 (m, 6H), 2,06 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,12 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 300.

Ejemplo 207

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-N-(2-piridinilmetil)acetamida



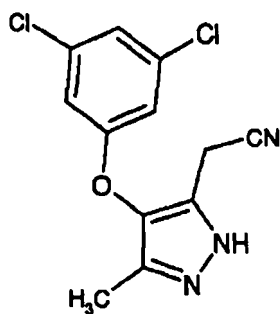
Soluciones convencionales: Se disolvieron por separado el ácido de la Preparación 4 (800 mg, 2,33 mmol), hexafluorofosfato de 1H-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (822 mg, 3,50 mmol) y diisopropiletilamina (603 mg, 4,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (3x13 ml). Se trató 2-(metilamino)piridina (3 mg, 0,029 mmol) con las soluciones convencionales del ácido y los reactivos de acoplamiento (3x170 µl) en una placa de 96 pocillos y la mezcla se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido (500 µl) y se purificó por HPLC (columna Magellen C₈(2) 150x10mm); se usó una fase móvil de gradiente, 5:95 (en volumen) a 95:5 (en volumen) acetonitrilo:(ácido trifluoroacético al 0,1% en agua).

Tiempo de retención: 5,69 minutos.

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 434.

Ejemplo 208

[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]acetonitrilo



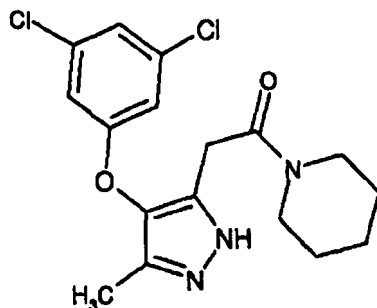
Se añadió en una porción el pirazol de la Preparación 8 (1,00 g, 2,60 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una solución de cianuro de cesio (284 mg, 5,20 mmol) en agua (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 80°C durante 14 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido pardo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido pardo. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen), dando el compuesto del título como un sólido amarillo (500 mg), p.f. 150-152°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,17 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 282.

Ejemplo 209

1-[[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]acetil]piperidina



Soluciones convencionales: Se disolvieron por separado el ácido de la Preparación 92 (680 mg, 2,16 mmol) y hexafluorofosfato de 1*H*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (761 mg, 3,23 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida:tri-etilamina (96:4) (2x17 ml).

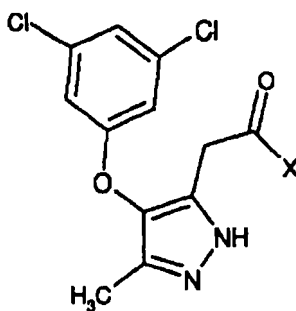
Se trató piperidina (3 mg, 0,031 mmol) con las soluciones convencionales del ácido y los reactivos de acoplamiento (250 μ l de cada una) en una placa de 96 pocillos y la mezcla se agitó durante 14 horas a 80°C. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido (500 μ l) y se purificó por HPLC (columna Magellen C₈(2) 150x10mm); se usó una fase móvil de gradiente, 5:95 (en volumen) a 95:5 (en volumen) acetonitrilo:(ácido trifluoroacético al 0,1% en agua).

Tiempo de retención: 4,7 minutos.

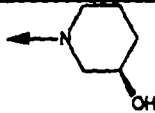
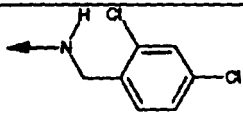
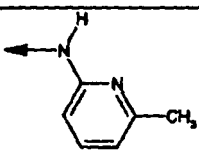
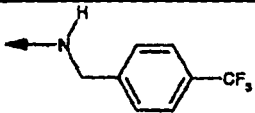
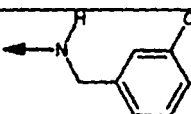
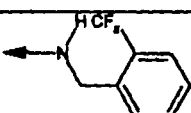
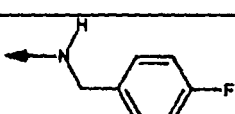
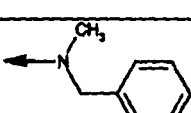
LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 368.

Ejemplos 210-217

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:

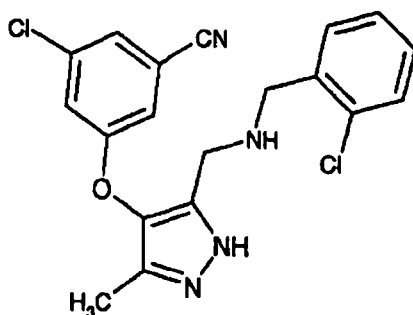


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 209 usando la amina apropiada.

Ejemplo No.	X	Tiempos de retención de HPLC/min	LRMS (electronebulización) m/z [MH ⁺]
210		3,9	384
211		5,5	459
212		5,4	476
213		5,3	458
214		5,1	424
215		5,3	458
216		4,9	408
217		5,2	404

Ejemplo 218

3-Cloro-5-[(5-[(2-clorobencil)amino]metil]-3-metil-1H-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo



Soluciones convencionales: Se disolvió el bromuro de la Preparación 18 (850 mg, 2,30 mmol) en *N*-metilpirrolidona (43 ml).

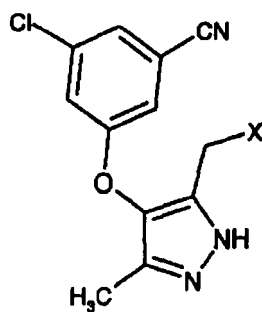
En una placa de 96 pocillos se trató 2-clorobencilamina (19 mg, 0,13 mmol) con la solución del bromuro de la Preparación 18 (500 μ l) y la mezcla se agitó durante 14 horas a 80°C. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla se disolvió en dimetilsulfóxido (500 μ l) y se purificó por HPLC (columna Magellen C₈(2) 150x10 mm); se usó una fase móvil de gradiente, 5:95 (en volumen) a 95:5 (en volumen) acetonitrilo:(ácido trifluoroacético al 0,1% en agua).

Tiempo de retención: 5,3 minutos.

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 386.

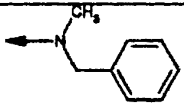
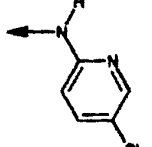
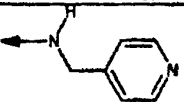
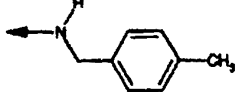
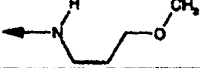
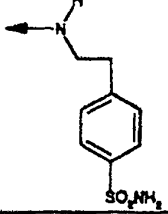
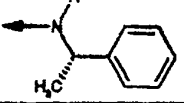
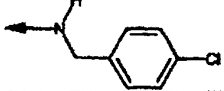
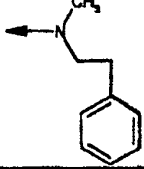
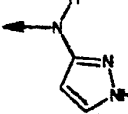
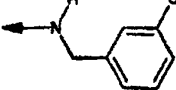
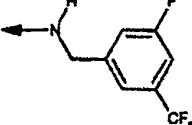
Ejemplos 219-249

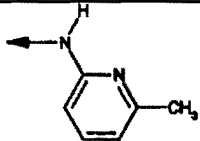
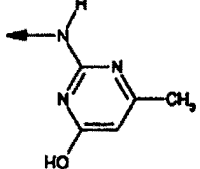
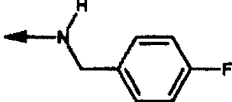
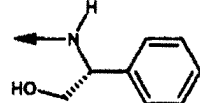
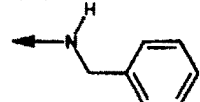
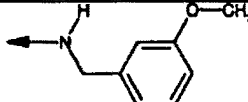
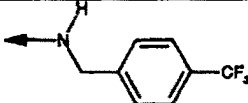
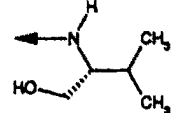
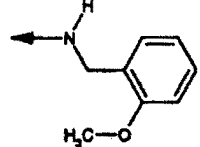
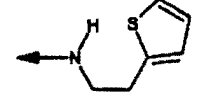
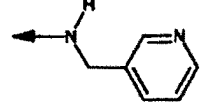
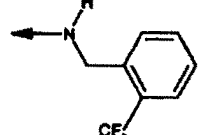
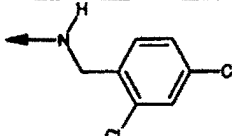
Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de formula general:

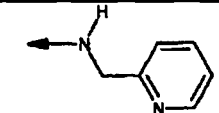
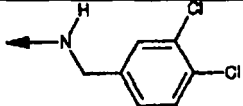
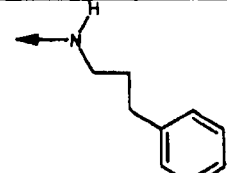
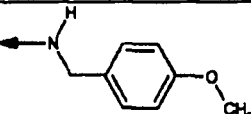


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 218 usando la amina apropiada.

Ejemplo No.	X	Tiempos de retención de HPLC/min	LRMS (electronebulización) m/z [MH ⁺]
219		4,2	367

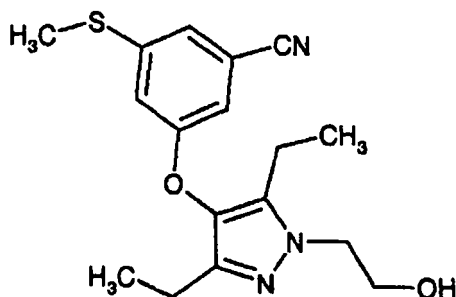
220		4,1	366
221		3,8	374
222		3,2	353
223		4,2	366
224		3,7	334
225		3,7	445
226		4,1	366
227		4,3	387
228		4,2	380
229		3,6	328
230		3,5	347
231		4,3	387
232		4,5	438

233		3,8	353
234		3,7	370
235		4,1	370
236		4,1	396
237		4,1	352
238		4,1	382
239		4,4	420
240		4,0	362
241		4,1	382
242		4,2	372
243		3,2	353
244		4,2	420
245		4,4	421

246		3,7	353
247		4,4	421
248		4,1	382
249		4,1	382

Ejemplo 250

3-[[H3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(metilsulfanil)benzonitrilo



Se disolvieron el alcohol protegido de la Preparación 93 (687 mg, 1,65 mmol) y ácido p-tolueno-sulfónico (32 mg, 0,17 mmol) en metanol (16 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 4 horas se añadió una segunda porción de ácido p-tolueno-sulfónico (32 mg, 0,17 mmol). Después de 18 horas, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (97:31 en volumen), proporcionando el compuesto del título (487 mg) como un sólido blanco p.f. 72°C.

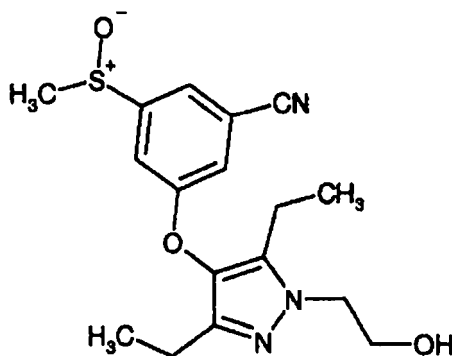
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,53 (q, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 332.

Microanálisis: Encontrado C, 61,36; H, 6,43; N, 12,55. C₁₇H₂₁N₃O₂S requiere C, 61,61; H, 6,39; N, 12,68%.

Ejemplo 251

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(metilsulfonyl)benzonitrilo



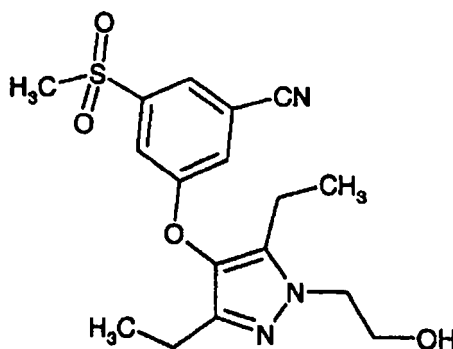
Se preparó alúmina húmeda por la adición de agua (1 ml) a alúmina Brockman de calidad I (5 g). A una solución agitada del sulfuro del Ejemplo 250 (134 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió la alúmina húmeda (400 mg) seguido de Oxone® (123 mg, 0,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 1 hora, se añadió una segunda porción de oxone (123 mg, 0,40 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos resultantes se lavaron con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 99:1 a 90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (92 mg) en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 2,73 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [M+Na⁺] 370.

Ejemplo 252

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(metilsulfonyl)benzonitrilo



A una solución agitada del sulfuro del Ejemplo 250 (133 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml) a -78°C se le añadió una solución de ácido meta-cloroperoxibenzoico (138 mg de una mezcla al 50% en peso 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml). El baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se inactivó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml) y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El análisis de la ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) sugirió una mezcla del producto deseado y el sulfóxido del Ejemplo 251. La mezcla de producto bruto se disolvió en diclorometano (2 ml), se enfrió a -78°C y a esto se le añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (138 mg de una mezcla al 50% en peso, 0,4 mmol) en diclorometano (2 ml). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml) y se extrajo con diclorometano (3x5 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título contaminado con ácido meta-cloroperoxibenzoico. A una solución de este producto bruto en diclorometano a -78°C se le añadió dimetilsulfóxido (30 µl, 0,4 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se inactivó por adición de una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (10 ml) y el diclorometano se evaporó. La mezcla acuosa restante después se extrajo con dietiléter (2x10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de

ES 2 283 532 T3

magnesio y se concentraron, dando la mezcla de producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 133°C.

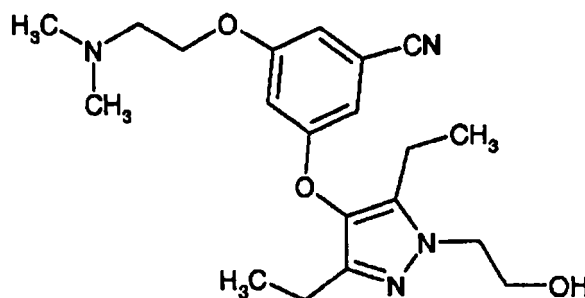
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,06 (s, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,84 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 385.

HRMS: $[\text{MH}^+]$ 364,1329, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ requiere 364,1326.

Ejemplo 253

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-[2-(dimetilamino)etoxi]benzonitrilo



A una solución agitada del alcohol protegido de la Preparación 94 (180 mg, 0,39 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió ácido paratoluenosulfónico (89 mg, 0,47 mmol). Después de 18 horas a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (3 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen) seguido de diclorometano:metanol:amoníaco (80:20:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (63 mg) en forma de un aceite.

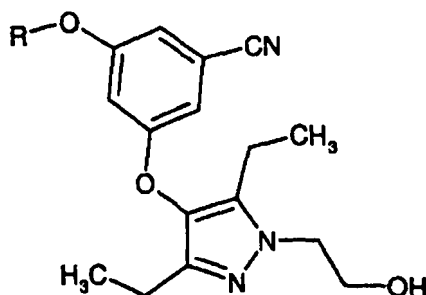
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (m, 6H), 2,43 (m, 8H), 2,52 (q, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,81 (s ancho, 1H), 4,08 (m, 6H) 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z $[\text{MH}^+]$ 373.

HRMS: $[\text{MH}^+]$ 373,2234, $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ requiere 373,2234.

Ejemplos 254-256

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de fórmula general:

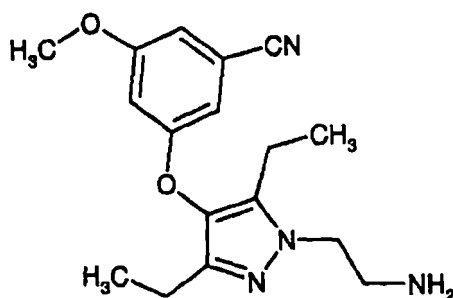


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 253 usando como material de partida el apropiado alcohol protegido (PA) de las Preparaciones 95-97.

Ejemplo No.	No de Prep. PA	R	Datos Analíticos
254	95	CH ₂ CH ₂ NHMe	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,13 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 2,59 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,82 (s, 1H). LRMS (APCI): m/z [MH ⁺] 359. HRMS: [MH ⁺] 359,2083, C ₁₉ H ₂₇ N ₄ O ₃ requiere 359,2078.
255	96	CH ₂ CONH ₂	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,74 (s ancho, 1H), 6,42 (s ancho, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,85 (s, 2H). LRMS (APCI): m/z 359 (MH ⁺).
256	97	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,51 (q, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 4,09 (m, 6H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (s, 1H). LRMS (electronebulización): m/z 360 (MH ⁺) HRMS: [MH ⁺] 360,1920. C ₁₉ H ₂₆ N ₃ O ₄ requiere 360,1918.

Ejemplo 257

3-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metoxibenzonitrilo



Se disolvieron el alcohol del Ejemplo 202 (87 mg, 0,28 mmol), trifenilfosfina (220 mg, 0,84 mmol) y ftalimida (124 mg, 0,84 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (165 μ l, 0,84 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (6 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (68 μ l, 1,40 mmol). La suspensión se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol. Después, la solución se pasó a través de una columna SCX eluyendo con metanol para retirar las impurezas y después con una solución 2 M de amoníaco en metanol para eluir el producto. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5) y después con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (67 mg) en forma de un aceite.

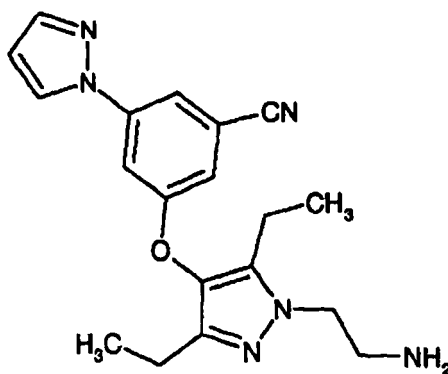
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (m, 6H), 2,19 (s ancho, 2H), 2,43 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,80 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 315 (MH⁺)

HRMS: [MH⁺] 315,1819. C₁₇H₂₃N₄O₂ requiere 315,1816.

Ejemplo 258

3-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo



El alcohol del Ejemplo 164 (162 mg, 0,46 mmol), trifenilfosfina (362 mg, 1,38 mmol) y ftalimida (203 mg, 1,38 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (8 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (272 μ l, 1,38 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (1 ml). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en etanol (9 ml) y se añadió hidrato de hidrazina (112 μ l, 2,3 mmol). La suspensión se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metanol. Después, la solución se pasó a través de una columna SCX, eluyendo con metanol para retirar las impurezas y después con una solución 2 M de amoníaco en metanol para eluir el producto. Después, el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5) y después con diclorometano:metanol:amoníaco 0,880 (90:10:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (62 mg) en forma de un aceite.

ES 2 283 532 T3

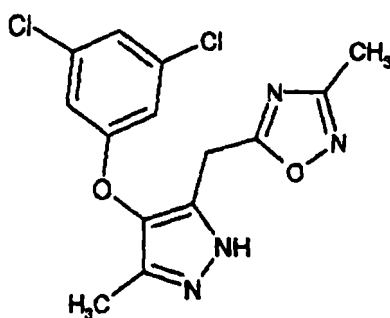
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,63 (q, 2H), 3,13 (t, 2H), 4,13 (t, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,32 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 351 (MH⁺)

HRMS: [MH⁺] 351,1929. C₁₉H₂₂N₄O₂ requiere 351,1928.

Ejemplo 259

3,4-Diclorofenil-3-metil-5-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1H-pirazol-4-il éter



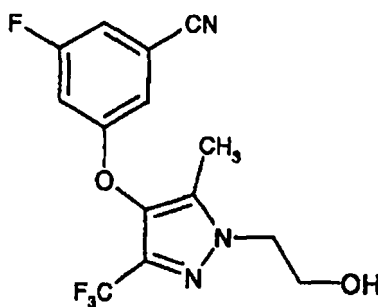
A una solución agitada del ácido (100 mg, 0,33 mmol) de la Preparación 92 en dimetilformamida (2 ml) se añadió en una porción carbonildiimidazol (59 mg, 0,36 mmol). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió (1Z)-N'-hidroxietanimidamida (27 mg, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una segunda porción de carbonildiimidazol (59 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se calentó a 100°C durante 12 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, dando un aceite pardo. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (30:70, en volumen), proporcionando el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,12 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,98 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 339 (MH⁺).

Ejemplo 260

3-Fluoro-5-[[1-(2-hidroxietil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



A una solución agitada del alcohol protegido (85 mg, 0,21 mmol) de la Preparación 99 en metanol (0,5 ml) se le añadió ácido paratoluenosulfónico (4 mg, 0,02 mmol). Después de 5 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se disolvió en diclorometano (20 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (60:40 seguido de 40:60, en volumen), proporcionando el compuesto del título (54 mg) en forma de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,19 (s, 3H), 2,45 (t, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,05 (d, 1H).

LRMS (APCI): m/z 330 (MH⁺)

Microanálisis: Encontrado C, 51,38; H, 3,52; N, 12,37. C₁₄H₁₁F₄N₃O₂ requiere C, 51,07; H, 3,37; N, 12,76%.

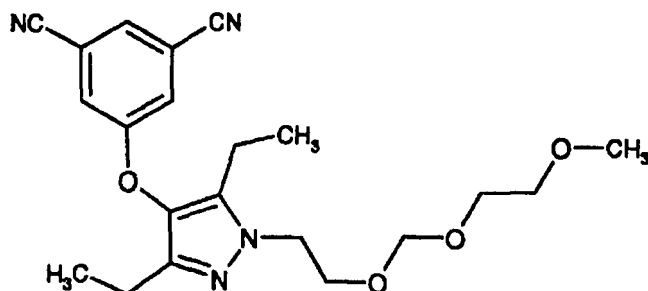
Ejemplo 261

5[(3,5-Dietil-1-{2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil}-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo

5

10

15



20

25

A una solución agitada del alcohol (5,0 g, 16,11 mmol) del Ejemplo 119 en tetrahidrofurano (65 ml) a 0°C se le añadió cloruro de 2-metoxietoximetilo (2,39 ml, 20,94 mmol) seguido de hidruro sódico (838 mg de una dispersión en aceite al 60% en peso, 20,94 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó gota a gota con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (3 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (250 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (150 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, seguido de diclorometano:metanol (99:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5,38 g) en forma de un aceite incoloro.

30

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,20 (t, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,56 (s, 1H). LRMS (APCI): m/z 399 (MH⁺).

35

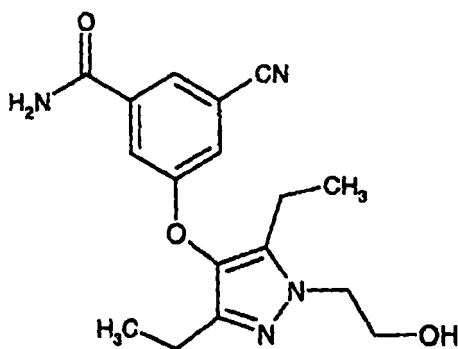
Ejemplo 262

3-Ciano-5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzamida

40

45

50



55

A una solución agitada del pirazol (60 mg) de la Preparación 100 en diclorometano (4 ml) se le añadió tricloruro de aluminio (134 mg, 1 mmol). Después de 18 horas, se añadió hielo, la mezcla se neutralizó usando una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2x40 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (27 mg) en forma de un cristal incoloro.

60

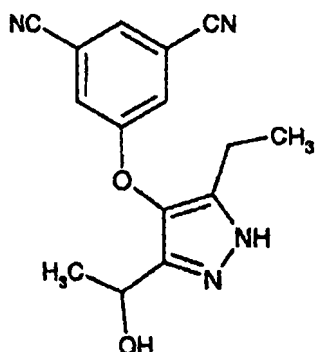
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,52 (q, 2H), 4,07 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

65

LRMS (APCI): m/z 329 (MH⁺).

Ejemplo 263

5-[[5-Etil-3-(1-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-isofталонitrilo



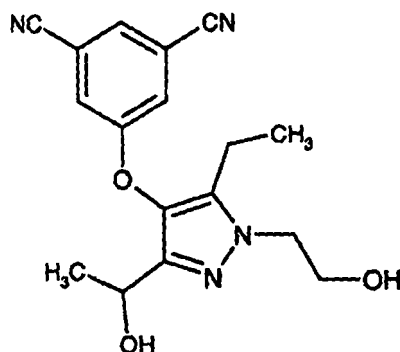
A una solución agitada del pirazol de la Preparación 102 (219 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (68 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,21 (t, 3H), 1,51 (d, 3H), 2,54 (q, 2H), 4,89 (q, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,43 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 283 (MH⁺).

Ejemplo 264

5-[[5-Etil-3-(1-hidroxietil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



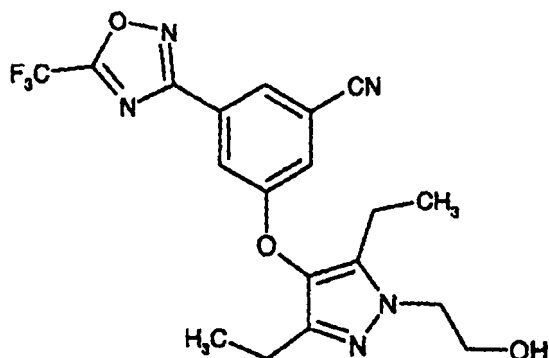
A una solución agitada del pirazol de la Preparación 103 (80 mg, 0,19 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió ácido paratoluenosulfónico (4 mg, 0,02 mmol). Después de 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). El componente orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (44 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (t, 3H), 1,46 (d, 3H), 2,54 (q, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,17 (q, 2H), 4,79 (q, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 327 (MH⁺).

Ejemplo 265

3-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo



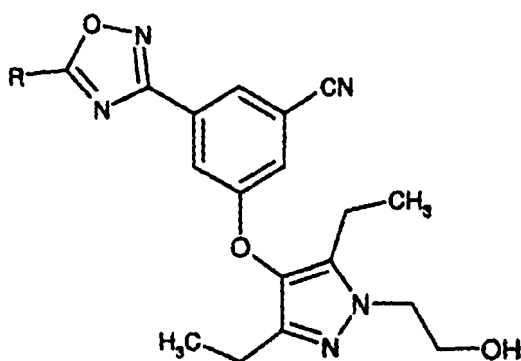
A una solución agitada del pirazol de la Preparación 105 (235 mg, 0,46 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añadió tricloruro de aluminio (373 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, se diluyó con agua (6 ml) y se extrajo con diclorometano (6 ml). El componente orgánico se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 99:1 a 80:20, en volumen) seguido de diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (80:20:1, en volumen), proporcionando una muestra impura del compuesto del título (44 mg) en forma de un sólido blanco. El producto se purificó adicionalmente por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C₁₈ 150x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de disolventes de 5:95 ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en acetonitrilo:acetonitrilo (0-1 min 80:20; 1-7 min 80:20 cambiando a 0:100; 7-12 min 0:100; 12-12,1 min 0:100 cambiando a 80:20; 12,1-15 min 80:20), proporcionando el compuesto del título (38 mg) en forma de un sólido blanco.

Tiempo de retención 5,7 minutos.

LRMS (electronebulización): m/z 422 (MH⁺).

Ejemplos 266-268

Los compuestos de los siguientes Ejemplos indicados en la tabla, de fórmula general:

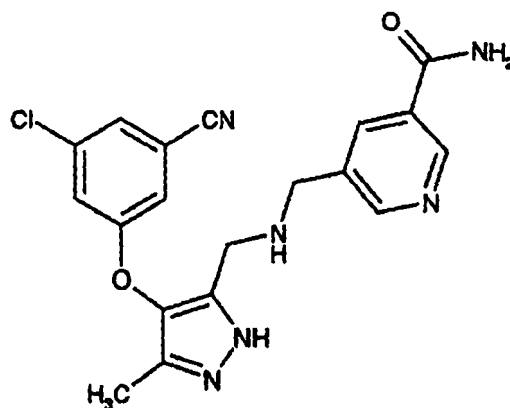


se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 265 usando el apropiado alcohol protegido (PA) de las Preparaciones 106-108.

Ejemplo No.	No de Prep. PA	R	Datos Analíticos
266	106	Me	Tiempo de retención 4,8 minutos LRMS (electronebulización): m/z [MH ⁺] 368.
267	107	Et	Tiempo de retención 5,3 minutos LRMS (electronebulización): m/z [MH ⁺] 382
268	108	ⁱ Pr	Tiempo de retención 5,7 minutos LRMS (electronebulización): m/z 396 (MH ⁺)

Ejemplo 269

5-[[[4-(3-Cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]metil]amino]metil]nicotinamida



A una solución agitada de la amina de la Preparación 111 (650 mg, 1,70 mmol) en alcohol isopropílico (6 ml) se le añadió el pirazol de la Preparación 18 (210 mg, 0,57 mmol) seguido de carbonato potásico (240 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y la mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5, después 90:10:1 y después 80:20:1, en volumen) que dio una muestra impura del producto deseado. Se repitió la cromatografía ultrarrápida eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0, después 95:5:0,5 y después 90:10:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (10 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,05 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 419 (M+Na⁺).

HRMS: [MH⁺] 397,1173, C₁₉H₁₈N₆O₂Cl requiere 397,1175.

ES 2 283 532 T3

magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0, después 99:1:0,1 y después 98:2:0,2, en volumen), proporcionando una muestra del compuesto del título (660 mg).

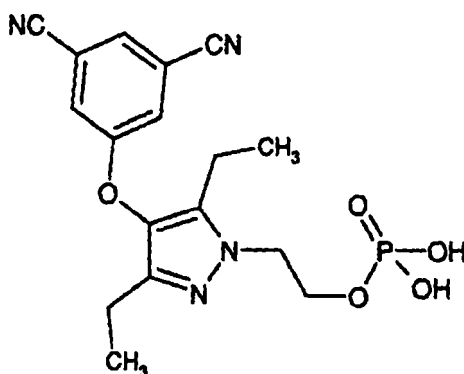
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 1,43 (s, 18H), 2,38 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 4,26 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 7,54 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 525 (MH⁺).

Microanálisis: Encontrado C, 57,77; H, 7,38; N, 10,33. C₂₅H₃₅N₄O₅P+H₂O requiere C, 57,68; H, 7,16; N, 10,76%.

Ejemplo 272

Fosfato ácido de 2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]etilo



A una solución agitada del éster de fosfato del Ejemplo 271 (250 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y después de 4 horas se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC usando una columna Phenomenex Luna C₈(II) 10 μM 150x21,2 mm, eluyendo con un gradiente de disolventes de 5:95 de ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% en acetonitrilo:acetonitrilo (0-1,9 min 95:5; 2-10 min 90:10 cambiando a 30:70; 10,0-13,8 min 30:70; 13,8-13,9 min 30:70 cambiando a 95:5; 13,9-15 min 95:5), dando una muestra del producto deseado. Esta muestra se purificó adicionalmente por recristalización usando acetonitrilo/agua, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco, p.f.198-199°C.

Tiempo de retención: 2,31 minutos.

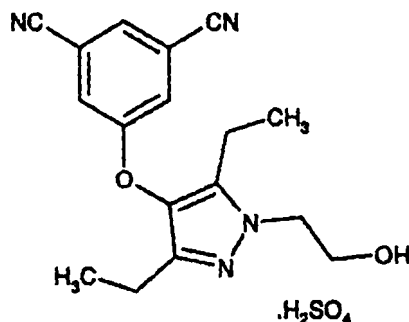
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,09 (m, 6H), 2,35 (q, 2H), 2,61 (q, 2H), 4,28 (m, 4H), 7,55 (s, 2H), 7,79 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 391 (MH⁺).

Microanálisis: Encontrado C, 50,99; H, 4,92; N, 14,06. C₁₇H₁₉N₄O₅P+0,5H₂O requiere C, 51,13; H, 5,05; N, 14,03%.

Ejemplo 273

Sal de sulfato de 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



ES 2 283 532 T3

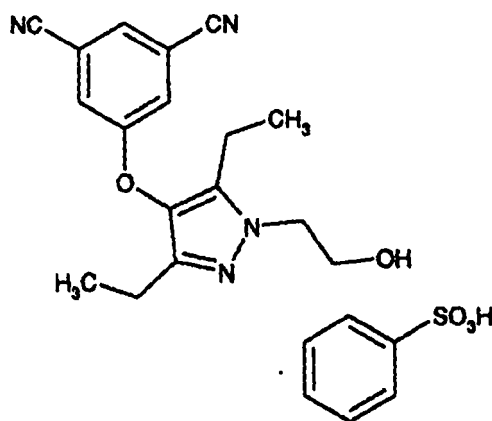
A una solución agitada del pirazol del Ejemplo 119 (200 mg, 0,65 mmol) en acetona (5 ml) se le añadió ácido sulfúrico (0,32 ml de una solución acuosa 2 M, 0,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y el disolvente se dejó evaporar. El residuo se recrystalizó (tolueno/acetona), dando el compuesto del título (160 mg) en forma de un polvo blanco, p.f. 105-110°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,22 (m, 6H), 2,70 (m, 4H), 4,12 (s a, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,75 (s a, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,72 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado C, 50,29; H, 4,90; N, 13,48. C₁₇H₁₈N₄O₂·H₂SO₄ requiere C, 49,99; H, 4,93; N, 13,72%.

Ejemplo 274

Sal del ácido bencenosulfónico de 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



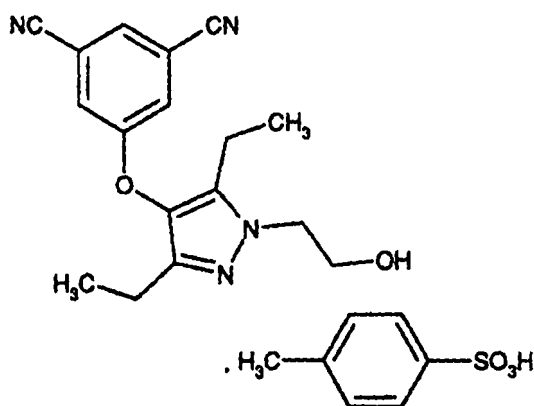
A una solución agitada del pirazol del Ejemplo 119 (20 g, 65 mmol) en acetona (200 ml) se le añadió ácido bencenosulfónico (10,7 g, 68 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó dos veces (acetona), dando el compuesto del título (16,2 g) en forma de un polvo blanco, p.f. 142-144°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05-1,08 (m, 6H), 2,59 (q, 2H), 2,68 (q, 2H), 4,04 (t, 2H), 4,54 (t, 2H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,86 (d, 2H).

Microanálisis: Encontrado C, 58,86; H, 5,13; N, 11,88. C₂₃H₂₄N₄O₅S requiere C, 58,96; H, 5,16; N, 11,96%.

Ejemplo 275

Sal de tosilato de 5-[[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



A una suspensión agitada del pirazol del Ejemplo 119 (300 mg, 1,00 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (202 mg, 1,10 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que se disolvieron los sólidos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó (dietiléter), se filtró y se recrystalizó (alcohol isopropílico), dando el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 120°C.

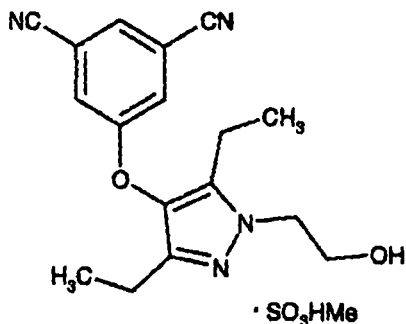
ES 2 283 532 T3

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,00 (m, 6H), 2,24 (m, 5H), 2,49 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,73 (s, 2H), 8,09 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado C, 59,64; H, 5,46; N, 11,60. C₂₄H₂₆N₄O₅S requiere C, 59,74; H, 5,43; N, 11,61%.

Ejemplo 276

Sal de mesilato de 5-[[3,5-dietil-1(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofталonitrilo



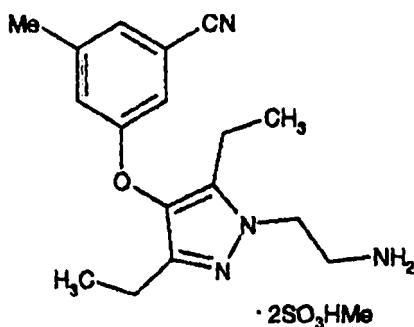
A una suspensión agitada del pirazol del Ejemplo 119 (250 mg, 0,83 mmol) en alcohol isopropílico (3 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (52 μl, 0,91 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite hasta que se disolvieron los sólidos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida hasta un volumen de 1 ml. Se formó un precipitado sólido blanco que se lavó con alcohol isopropílico frío, dando el compuesto del título (239 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 144-146°C.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,02 (m, 6H), 2,32 (q, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 7,75 (s, 2H), 8,11 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado C, 53,20; H, 5,52; N, 13,68. C₁₈H₂₂N₄O₅S requiere C, 53,19; H, 5,46; N, 13,78%.

Ejemplo 277

Sal de bis-mesilato de 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



A una solución agitada de la amina del Ejemplo 125 (119 mg, 0,40 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (1,00 ml de una solución 0,84 M en etanol). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar parte del etanol. Se añadió una mezcla de dietiléter y acetona y se formó un precipitado sólido blanco que se filtró y se lavó (éter dietílico/acetona), dando el compuesto del título (153 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 146-148°C.

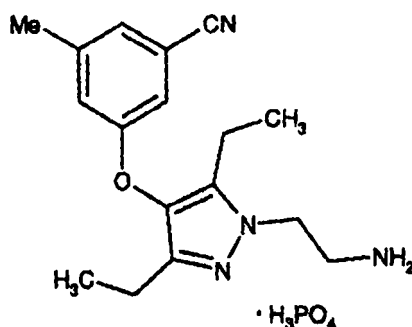
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,09 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 2,68 (s, 6H), 3,42 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,19 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [base libre+H⁺] 299.

Microanálisis: Encontrado C, 45,83; H, 6,12; N, 11,27. C₁₉H₃₀N₄O₇S₂ · 0,50 H₂O requiere C, 45,68; H, 6,25; N, 11,21%.

Ejemplo 278

Sal de fosfato de 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



A una solución agitada de la amina del Ejemplo 125 (251 mg, 0,84 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió ácido fosfórico (63 μ l, 0,93 mmol). El precipitado resultante se filtró, se lavó (etanol y después dietiléter) y se secó, dando el compuesto del título (265 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 210-211°C.

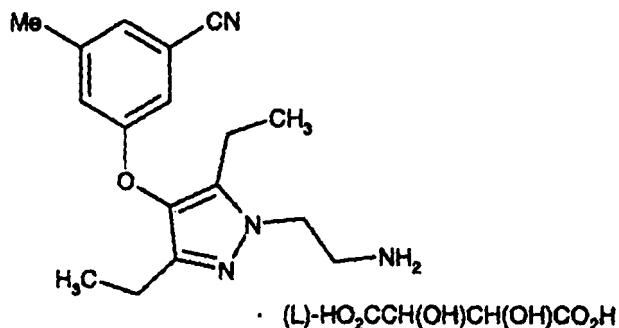
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,08 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,39 (q, 2H), 2,56 (q, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,18 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [base libre+ H^+] 299.

Microanálisis: Encontrado C, 51,26; H, 6,36; N, 14,08. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$ requiere C, 51,51; H, 6,36; N, 14,14%.

Ejemplo 279

Sal de (L) tartrato de 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



A una solución agitada de la amina del Ejemplo 125 (500 mg, 1,68 mmol) en acetona (15 ml) se le añadió ácido (L)-tartárico (252 mg, 1,68 mmol) y la mezcla se calentó sobre un baño de aceite hasta que se produjo la disolución completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado blanco, que se filtró y se lavó (acetona), dando el compuesto del título (515 mg) en forma de un polvo blanco, p.f. 159-161°C.

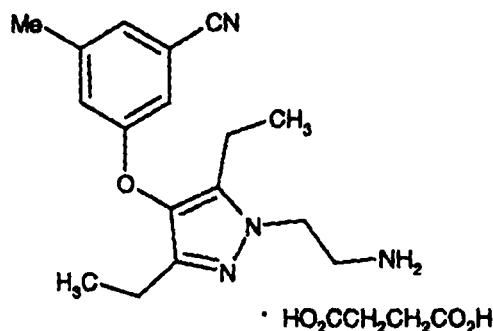
^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,05-1,10 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,53-2,57 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,17(s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [base libre+ H^+] 299.

Microanálisis: Encontrado C, 54,80; H, 6,38; N, 12,11. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0,65 \text{H}_2\text{O}$ requiere C, 54,81; H, 6,42; N, 12,10%.

Ejemplo 280

Sal de succinato de 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



A una solución agitada de la amina del Ejemplo 125 (235 mg, 0,79 mmol) en acetona (7 ml) se añadió ácido succínico (93 mg, 0,79 mmol). Después de dos minutos, la mezcla se concentró a ~3 ml usando una corriente de gas nitrógeno que produjo la formación de cristales blancos. El precipitado se filtró y se lavó (acetona), dando el compuesto del título (172 mg) en forma de cristales blancos, p.f. 155°C.

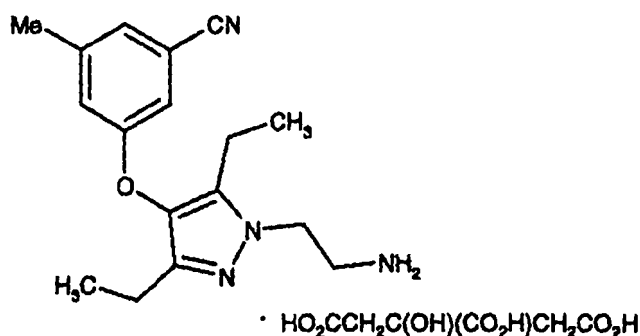
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,03-1,07 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,50 (s, 4H), 2,59 (q, 2H), 3,34 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [base libre+H⁺] 299.

Microanálisis: Encontrado C, 60,47; H, 6,77; N, 13,39. C₂₁H₂₈N₄O₅ requiere C, 60,56; H, 6,78; N, 13,45%.

Ejemplo 281

Sal de (L)-citrato de 3-[[1-(2-Aminoetil)-3,5-dietil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-metilbenzonitrilo



A una solución agitada de la amina del Ejemplo 125 (140 mg, 0,47 mmol) en acetona (3 ml) se añadió ácido cítrico (90 mg, 0,47 mmol). La mezcla se agitó hasta que se produjo la completa disolución. La mezcla se concentró a ~1 ml usando una corriente de gas nitrógeno y se enfrió en un congelador durante 1,5 horas. Se recogió un precipitado, que se filtró, dando el compuesto del título (149 mg) en forma de un polvo blanco, p.f. 180-182°C.

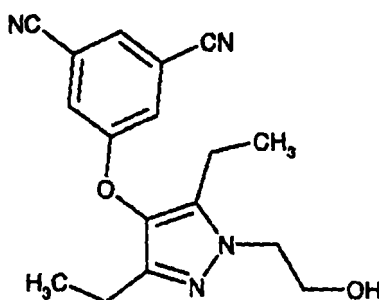
¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 1,04-1,07 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,80 (d, 2H), 3,42 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,21 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [base libre+H⁺] 299.

Microanálisis: Encontrado C, 56,19; H, 6,20; N, 11,31. C₂₃H₃₀N₄O₈ requiere C, 56,32; H, 6,16; N, 11,42%.

Ejemplo 282

5-[[3,5-Dietil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]oxi]isofalonnitrilo



Se añadió gota a gota 2-hidroxietilhidrazina (8,43 ml, 124 mmol) a una solución de la dicetona de la Preparación 45 (30,5 g, 113 mmol) en ácido acético (300 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido naranja. Éste se combinó con un sólido naranja de otra reacción realizada de una forma idéntica esta. El producto bruto reunido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (75:25 en volumen), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. El análisis de la RMN de protón mostró que había impurezas minoritarias, por lo que el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (50:50 en volumen), proporcionando el compuesto del título (50 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 125°C.

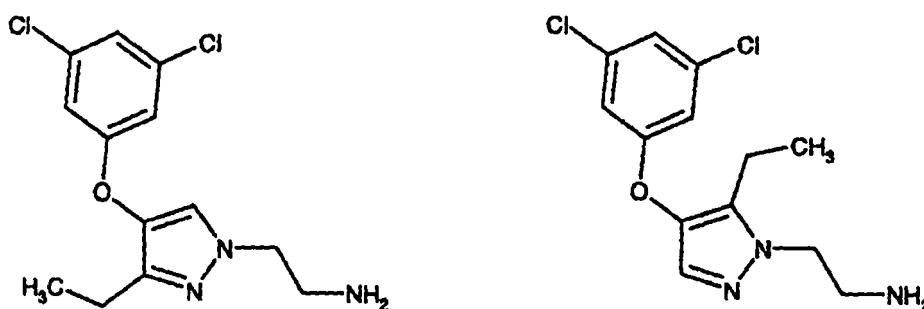
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (6H, m), 2,40 (2H, q), 2,53 (2H, q), 3,53 (1H, m), 4,11 (4H, m), 7,40 (2H, s), 7,58 (1H, s).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 311.

Microanálisis: Encontrado: C, 65,62; H, 5,85; N, 18,04. C₁₇H₁₈N₄O₂ requiere C, 65,64; H, 5,84; N, 18,05%.

Ejemplo 283

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina y 2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-etil-1H-pirazol-1-il]etilamina



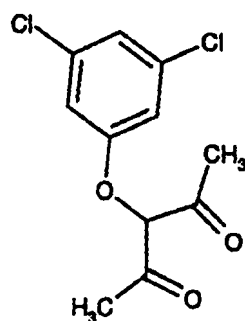
El pirazol del Ejemplo 42 (1,03 g, 4,00 mmol) y clorhidrato de 2-cloroetilamina (510 mg, 4,40 mmol) se calentaron como un fundido a 150°C durante 24 horas. La reacción se enfrió y una solución del residuo en diclorometano (100 ml) se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (93:7:1, en volumen), produciendo los compuestos del título (768 mg) en una relación de regioisómeros de 85:15 en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (principal, t, 3H), 1,16 (minoritario, t, 3H), 2,47 (principal, q, 2H), 2,60 (minoritario, q, 2H), 3,13 (principal, m, 2H), 3,13 (minoritario, m, 2H), 4,10 (principal, m, 2H), 4,10 (minoritario, m, 2H), 4,24 (principal, t, 2H), 4,24 (minoritario, t, 2H), 6,85 (principal, s, 2H), 6,85 (minoritario, s, 2H), 7,02 (principal, s, 1H), 7,02 (minoritario, s, 1H), 7,27 (principal, s, 1H), 7,31 (minoritario, s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 300.

Las siguientes preparaciones describen la preparación de ciertos intermedios usados en los Ejemplos precedentes.

Preparación 1

3-(3,5-Diclorofenoxi)-2,4-pentanodiona

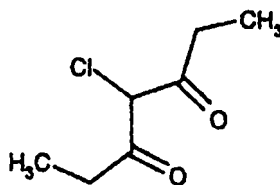
Se añadió 3-cloro-2,4-pentanodiona (183 μ l, 1,53 mmol) a una suspensión agitada de 3,5-diclorofenol (250 mg, 1,53 mmol) y carbonato potásico (233 mg, 1,69 mmol) en acetona (7,7 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se calentó a reflujo durante 3,5 horas. Después de la refrigeración, se añadió yoduro sódico (230 mg, 1,53 mmol) y se continuó a reflujo durante 3,5 horas más. Después de enfriar de nuevo, la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se concentró a presión reducida en una campana de ventilación (precaución: posible resto de gas lacrimógeno) para retirar la acetona. La solución acuosa roja resultante se diluyó con ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3x10 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de sulfito sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, dando un aceite rojo (344 mg). El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (20:1, en volumen), dando el compuesto del título (118 mg) en forma de un sólido de color crema, p.f. 91- 92°C.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,04 (s, 6H), 6,84 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 14,38 (s a, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 278.

Microanálisis: Encontrado: C, 50,43; H, 3,84. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$ requiere C, 50,60; H, 3,86%.

Preparación 2

4-Cloro-3,5-heptanodiona

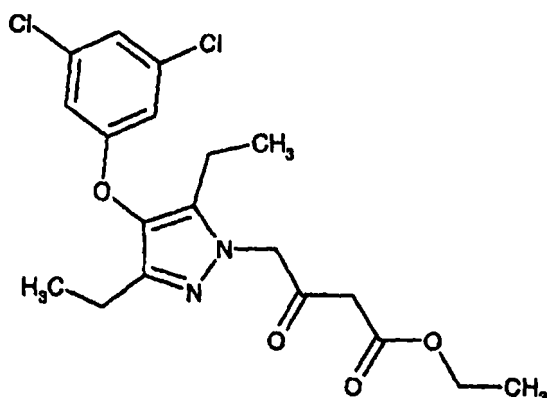
Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (29,7 ml, 0,234 mol) a una solución agitada amarilla pálida de bromuro de tetrabutylamonio (1,26 g, 3,9 mmol) en acetonitrilo seco (116 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió en hielo y 3,5-heptanodiona (10,6 ml, 78,0 mmol) y después se añadió gota a gota durante 5 minutos dimetilsulfóxido seco (16,6 ml, 0,234 mol) produciendo una solución amarilla que se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, con agitación, durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (1 litro), se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con éter (1x500 ml, 2x250 ml). Las capas de éter reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por destilación a presión reducida, produciendo el compuesto del título (5,5 g) en forma de un aceite amarillo pálido, p.e. 102-105°C/54 mm de Hg que contenía aproximadamente un 10% de 4,4-dicloro-3,5-heptanodiona según se estimó por microanálisis.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (t, 6H), 2,59 (q, 4H), 4,77 (s, 0,2H, dicetona), 15,50 (s, 0,8H, enol).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 180 para el compuesto del título y 214 para la impureza diclorada.

Preparación 3

4-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-3-oxobutanoato de etilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 250 mg, 6,17 mmol) a una solución agitada de 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol (800 mg, 2,81 mmol, Ejemplo 3) en *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 minutos tiempo durante el cual se desprendió hidrógeno y después se añadió 4-cloroacetoacetato de etilo (0,42 ml, 3,09 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (0,5 ml) y se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en acetato de etilo (50 ml) se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (30:70, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,1 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 82-84°C.

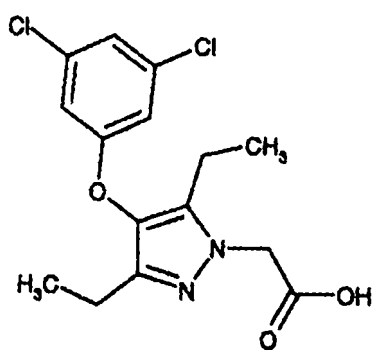
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (6H, m), 1,26 (3H, t), 2,44 (4H, q), 3,47 (2H, s), 4,22 (2H, q), 4,96 (2H, s), 6,82 (2H, s), 7,02 (1H, s).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 413.

Microanálisis: Encontrado: C, 55,13; H, 5,34; N, 6,98. C₁₅H₁₅Cl₂N₃O requiere C, 55,22; H, 5,37; N, 6,78%.

Preparación 4

Ácido [4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]acético



Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 6,2 ml, 6,2 mmol) a una solución agitada del éster (2 g, 5,6 mmol) del Ejemplo 9 en tetrahidrofurano (20 ml) a 0°C. Después de 1 hora, el disolvente se retiró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico acuoso (20 ml) con agitación vigorosa. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con éter (3x30 ml) y se secó en una pistola de vacío a 60°C/10 mm de Hg, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,5 g), p.f. 157-158°C.

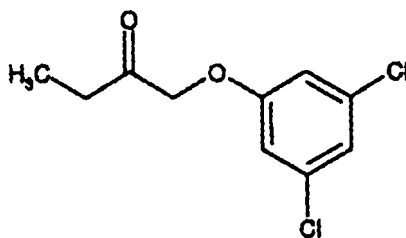
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (6H, m), 2,52 (2H, q), 2,60 (2H, q), 5,03 (2H, s), 6,95 (2H, s), 7,14 (1H, s).

LRMS (electronebulización): m/z [M-H⁺] 341.

ES 2 283 532 T3

Preparación 5

1-(3,5-Diclorofenoxi)-2-butanona



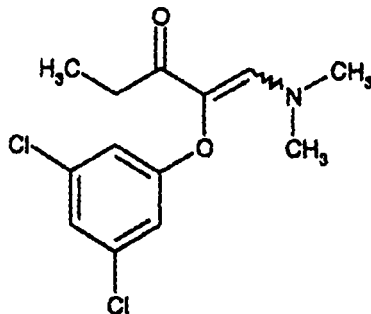
Se añadió en una porción carbonato de cesio (108 g, 0,33 mol) a una solución agitada de 3,5-diclorofenol (49 g, 0,30 mol) en acetona (900 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. A esta suspensión se le añadió gota a gota una solución de 1-bromo-2-butanona (30,6 ml, 0,30 mol) en acetona (300 ml) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (200 ml) y la acetona se retiró a presión reducida. La mezcla se extrajo con diclorometano (2x300 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite transparente. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:ciclohexano (50:50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (65 g) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 2,60 (q, 2H), 4,58 (s, 2H), 6,78 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 250.

Preparación 6

2-(3,5-Diclorofenoxi)-1-(dimetilamino)-1-penten-3-ona

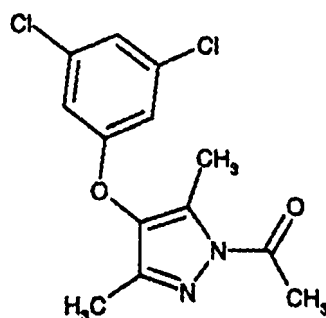


Una solución de la cetona de la Preparación 5 (65 g, 0,28 mol) en dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (75 ml, 0,56 mol) se calentó a 100°C usando un aparato Dean-Stark durante 10 horas. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida, dando un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen) y después con pentano:acetato de etilo (60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del título (55 g) en forma de un aceite amarillo que solidificó tras reposo. El sólido amarillo resultante se lavó con pentano (100 ml) y se secó, proporcionando el compuesto del título (28 g) en forma de un sólido amarillo, p.f. 96-97°C.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,98 (t, 3H), 2,30 (s a, 2H), 2,94 (s, 6H), 6,77 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 288.

Preparación 7

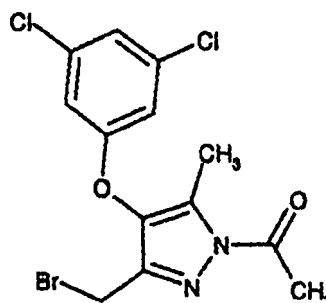
1-Acetil-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol

Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 684 mg, 17,1 mmol) a una solución agitada de cloruro de acetilo (1,21 ml, 17,1 mmol) y el pirazol del Ejemplo 53 (4,00 g, 15,6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y después se inactivó por la adición de agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (2x50 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:éter (90: 10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (3,0 g) en forma de un sólido blanco, p.f. <60°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 6,78 (s, 2H), 7,03 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 299.

Preparación 8

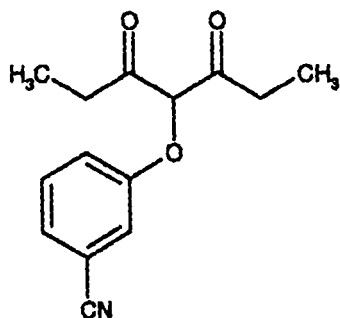
1-Acetil-3-(bromometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-5-metil-1H-pirazol

Se añadió N-bromosuccinimida (2,70 g, 15,0 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 7 (3,00 g, 10,0 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (40 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 80°C durante 1 hora y después se añadió azobisisobutironitrilo (2 mg) y la mezcla de reacción se calentó durante 3 horas más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se retiró un sólido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml). El acetato de etilo se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen), proporcionando un sólido amarillo que se lavó con éter enfriado con hielo (20 ml), proporcionando el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 111-113°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,10 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 7,11 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 379.

Preparación 9

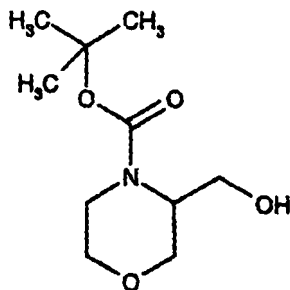
4-(3-Cianofenoxi)-3,5-heptanodiona

Una mezcla de la β -dicetona de la Preparación 2 (1,79 g, 11,0 mmol), 3-cianofenol (1,31 g, 11,0 mmol), carbonato de cesio (3,58 g, 11,0 mmol) y acetona (44 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,10 g) en forma de un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (t, 6H), 2,49 (q, 4H), 7,16 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 14,51 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MNH_4^+] 263.

Preparación 10

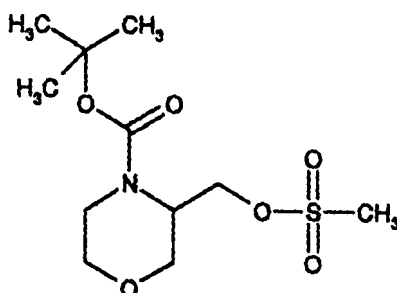
3-(Hidroximetil)-4-morfolinocarboxilato de terc-butilo

Se añadió gota a gota borano (38,1 ml de una solución 1,0 M en tetrahydrofurano, 38,1 mmol) a una suspensión agitada de ácido 3-morfolinocarboxílico (1,00 g, 7,63 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo y la reacción se hizo homogénea y se continuó agitando durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite pardo. El residuo se disolvió en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Después de este tiempo, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,66 g, 7,63 mmol) y la reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se diluyó con éter (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen) y después con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (1,30 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,48 (s, 9H), 2,05 (s, 1H), 3,19 (t a, 1H), 3,47 (td, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,87 (m, 6H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 218.

Preparación 11

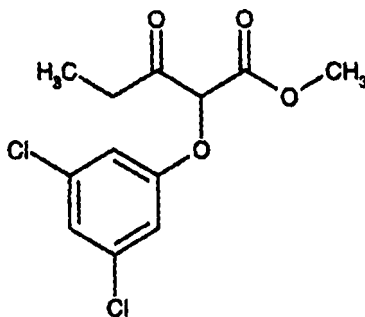
3-[[[(Metilsulfonil)oxi]metil]-4-morfolinocarboxilato de terc-butilo

Se añadió gota a gota trietilamina (1,15 ml, 8,29 mmol) a una solución agitada del alcohol de la Preparación 10 (1,20 g, 5,52 mmol) y anhídrido metanosulfónico (1,44 g, 5,52 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 1 hora y después se vertió en agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,20 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,49 (s, 9H), 3,06 (s, 3H), 3,50 (td, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,80 (m, 4H), 4,26 (s a, 1H), 4,39 (m, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 313.

Preparación 12

2-(3,5-Diclorofenoxi)-3-oxopentanoato de metilo

Una mezcla de 2-cloro-3-pentanoato de metilo (25,0 g, 152 mmol), 3,5-diclorofenol (24,6 g, 152 mmol), carbonato de cesio (54,4 g, 167 mmol) y acetona (500 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite naranja. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:tolueno (90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (40,0 g) en forma de un aceite rosa.

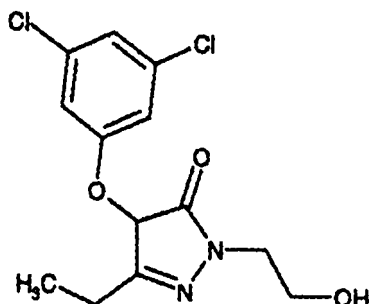
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (t, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,13 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 7,10 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 308.

ES 2 283 532 T3

Preparación 13

4-(3,5-Diclorofenoxi)-5-etil-2(2-hidroxietil)-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se añadió una solución de 2-hidroxietilhidrazina (4,30 g, 56,7 mmol) en ácido acético glacial (2,0 ml) a una solución agitada del cetoéster de la Preparación 12 (15,0 g, 51,5 mol) en ácido acético glacial (100 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (10,1 g) en forma de un aceite incoloro.

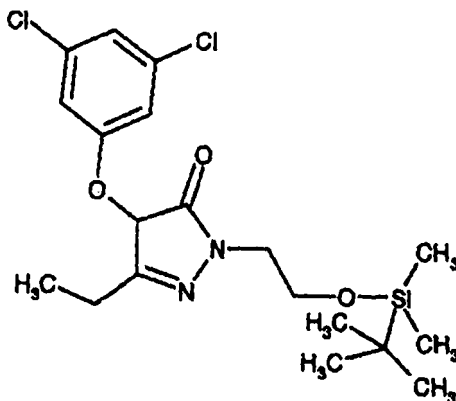
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (t, 3H), 2,29 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,21 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 317.

Microanálisis: Encontrado: C, 48,86; H, 4,44; N, 9,01. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2$ requiere C, 49,23; H, 4,45; N, 8,83%.

Preparación 14

2-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-5-etil-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-ona



Se añadió en una porción cloruro de *terc*-butildimetilsililo (8,14 g, 54,0 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 13 (14,3 g, 45,0 mmol) e imidazol (3,98 g, 58,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (90 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (9,56 g) en forma de un aceite incoloro.

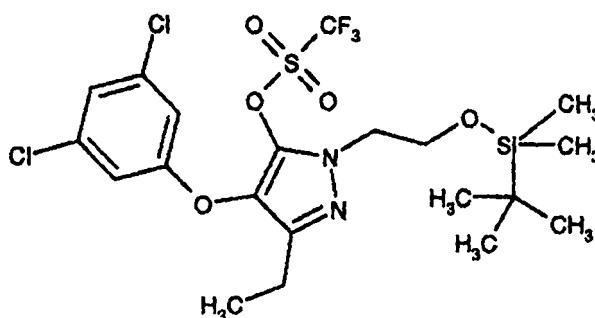
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,15 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,16 (t, 3H), 2,45 (m, 2H), 3,94 (m, 4H), 6,85 (s, 2H), 6,97 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 431.

Microanálisis: Encontrado: C, 52,87; H, 6,52; N, 6,46. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2\text{Si}$ requiere C, 52,90; H, 6,54; N, 6,49%.

Preparación 15

Trifluorometanosulfonato de 1-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-5-ilo



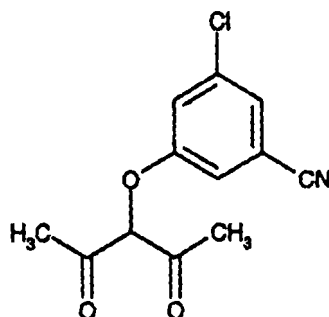
Se añadió en una porción feniltriflamida (3,70 g, 10,5 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 14 (4,10 g, 9,50 mmol) y trietilamina (1,60 ml, 11,4 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas y después se vertió en agua (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, proporcionando el compuesto del título (5,10 g) en forma de un aceite púrpura.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,01 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 1,17 (t, 3H), 2,45 (q, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 7,08 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 563.

Preparación 16

3-(1-Acetil-2-oxopropoxi)-5-clorobenzonitrilo

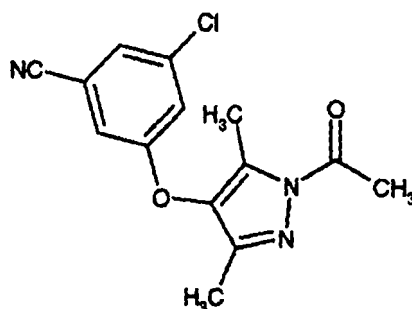


Una mezcla de 3-cloro-2,4-pentanodiona (6,73 g, 50,0 mmol), el fenol de la Preparación 36 (7,67 g, 50,0 mmol), carbonato de cesio (18,0 g, 55,4 mmol) y acetona (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron *N,N*-dimetilformamida (6 ml) y acetona (30 ml) y la reacción se calentó a 70°C durante 12 horas más. Después de la refrigeración, el sólido se retiró por filtración y se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 1 M (150 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x100 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (5,50 g) en forma de un sólido pardo, p.f. 105-108°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,04 (s, 6H), 7,13 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 14,40 (s, 1H).

Preparación 17

3-[(1-Acetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo



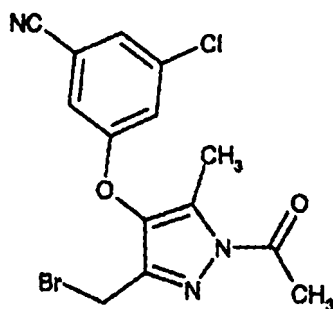
Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 840 mg, 21,0 mmol) a una solución agitada de cloruro de acetilo (1,50 ml, 21,0 mmol) y el pirazol del Ejemplo 76 (4,80 g, 19,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y después se inactivó por la adición de agua (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3x120 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, proporcionando el compuesto del título (5,00 g) en forma de un sólido blanco, p.f. <60°C.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,06 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,99 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,29 (m, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 290.

Preparación 18

3-[[1-Acetil-3-(bromometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo

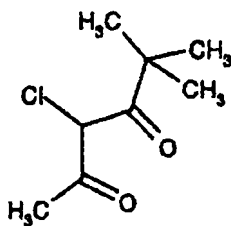


Se añadió *N*-bromosuccinimida (4,60 g, 25,6 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 17 (5,00 g, 17,3 mmol) en 1,1,1-tricloroetano (70 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una segunda porción de *N*-bromosuccinimida (2,00 g, 11,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 4 horas más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:diclorometano (25:75, en volumen), proporcionando el compuesto del título (2,30 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 122- 123°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,10 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,39 (s, 1H).

Preparación 19

3-Cloro-5,5-dimetil-2,4-hexanodiona



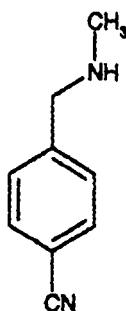
Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (26,8 ml, 0,21 mol) a una solución amarilla pálida agitada de bromuro de tetrabutilamonio (1,13 g, 3,50 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió en hielo y se añadieron gota a gota durante 5 minutos 5,5-dimetilhexano-2,4-diona (10,0 g, 70,4 mmol) y después dimetilsulfóxido seco (14,7 ml, 0,21 mol), produciendo una solución amarilla que se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (1000 ml) y se agitó durante 10 min y después se extrajo con éter (1x500 ml, 2x250 ml). Las capas de éter reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por destilación a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (10,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido, p.e. 220-225°C/60 mm de Hg.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,25 (s, 9H), 2,39 (s, 3H), 5,10 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 194.

Preparación 20

4-[(Metilamino)metil]benzonitrilo



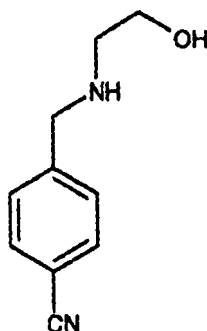
4-Cianobenzaldehído (12,0 g, 92,0 mmol), metilamina (69 ml de una solución 2,0 M en tetrahydrofurano, 137 mmol) y sulfato de magnesio (45 g) se agitaron en diclorometano (300 ml) a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en metanol (200 ml) y se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (4,10 g, 109 mmol) con agitación vigorosa. Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 1 hora y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se extrajo con diclorometano (2x200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (13,4 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,64 (d, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 147.

Preparación 21

4-[[2-(Hidroxietil)amino]metil]benzonitrilo

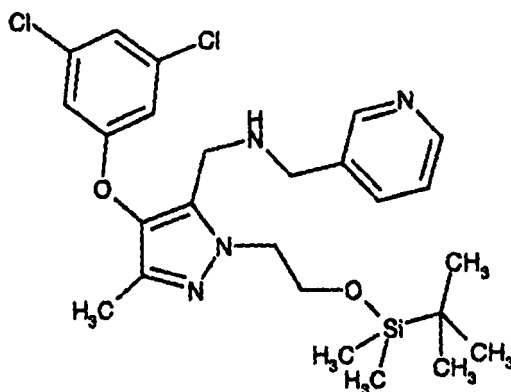


Una mezcla de 4-cianobenzaldehído (14,1 g, 107 mmol), etanolamina (6,56 g, 107 mmol) y tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 14 horas usando un aparato Dean-Stark para retirar agua. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo. El aceite se disolvió en diclorometano (200 ml), se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota trietilamina (16,3 ml, 117 mmol) y clorotrimetilsilano (14,9 ml, 117 mmol). Se formó un precipitado blanco y después de agitar durante 1 hora la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, dando un sólido naranja (25,0 g). El sólido naranja se disolvió en metanol (200 ml) y se añadió cuidadosamente con agitación vigorosa borohidruro sódico (4,50 g, 122 mmol). Una vez completada la adición, la reacción se agitó durante 1 hora y la mezcla después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución resultante se extrajo con diclorometano (3x200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (12,0 g) en forma de un aceite amarillo pálido que solidificó tras reposo, dando un sólido amarillo, p.f. <60°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,84 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 177.

Preparación 22

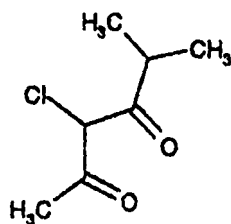
N-{[1-(2-{[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil]-*N*-(3-piridinilmetil)amina

Se añadió en una porción 3-(metilamino)piridina (327 mg, 3,04 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 28 (300 mg, 0,610 mmol) en isopropanol (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un aceite naranja. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:4:1, en volumen), produciendo el compuesto del título (50 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,15 (s, 6H), 0,77 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 8,47 (m, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 521.

Preparación 23

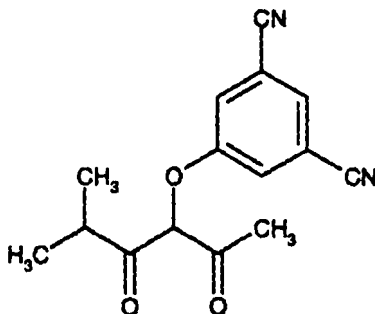
3-Cloro-5-metil-2,4-hexanodiona

Se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (13,4 ml, 105 mmol) a una solución amarilla pálida agitada de yoduro de tetrabutilamonio (566 mg, 1,53 mmol) en acetonitrilo seco (100 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió en hielo y se añadieron gota a gota durante 5 minutos 5-metilhexano-2,4-diona (4,50 g, 35,1 mmol) y después dimetilsulfóxido seco (7,47 ml, 105 mmol), produciendo una solución amarilla que se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora. Después se añadió en una porción bromuro de tetrabutilamonio (566 mg, 1,75 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 ml), se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con éter (3x100 ml). Las capas de éter reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (2,00 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,15 (d, 6H), 2,29 (s, 3H), 3,25 (sept, 1H), 15,60 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MNH}_4^+]$ 180.

Preparación 24

5-(1-Acetil-3-metil-2-oxobutoxi)isofталonitrilo

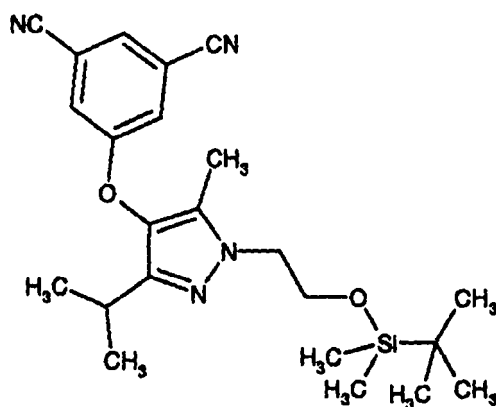
Una mezcla de la diona de la Preparación 23 (1,12 g, 6,94 mmol), el fenol de la Preparación 39 (1,00 g, 6,94 mmol), carbonato de cesio (2,25 g, 6,94 mmol) y acetona (30 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, dando un sólido pardo. El sólido se disolvió en ácido clorhídrico acuoso 1 M (50 ml) y la solución se extrajo con diclorometano (3x30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (580 mg) en forma de un sólido amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,08 (d, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,24 (sept, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 14,71 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{M-H}^+]$ 269.

Preparación 25

5-[[1-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-isopropil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]isofталонitrilo



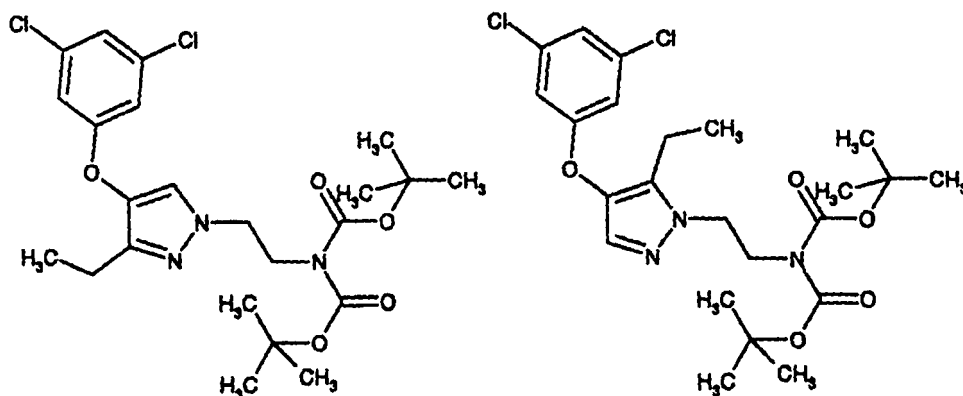
Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 45 mg, 1,12 mmol) a una solución agitada de 2-bromoetoxi-*t*-butildimetilsilano (270 mg, 1,12 mmol) y el pirazol del Ejemplo 95 (250 mg, 0,930 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando un aceite pardo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,02 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,19 (d, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,79 (sept, 1H), 3,99 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,57 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 425.

Preparación 26

2-[4-(3,5-Diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilimidodicarbonato de di(*terc*-butilo) y 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilimidodicarbonato de di(*terc*-butilo)



Se añadieron en porciones dicarbonato de di-*t*-butilo (14,0 g, 64,2 mmol) y 4,4-dimetilaminopiridina (630 mg, 5,14 mmol) a una solución agitada de las aminas del Ejemplo 283 (7,72 g, 25,7 mmol) en acetonitrilo (128 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 14 horas y se concentró a presión reducida. Una solución del residuo en diclorometano (300 ml) se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (99:1, en volumen), produciendo los compuestos del título (12,3 g) en una relación de regioisómeros de 85:15 en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (principal, t, 3H), 1,15 (minoritario, t, 3H), 1,52 (principal, s, 18H), 1,52 (minoritario, s, 18H), 2,47 (principal, q, 2H), 2,56 (minoritario, q, 2H), 4,00 (principal, t, 2H), 4,00 (minoritario, t,

ES 2 283 532 T3

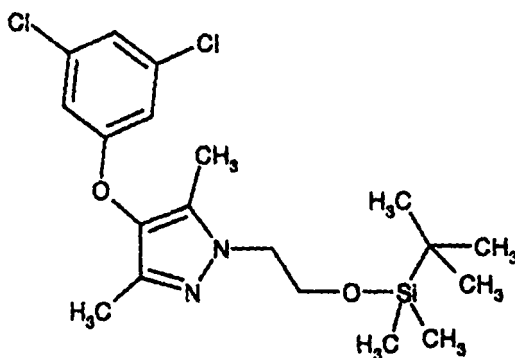
2H), 4,24 (principal, t, 2H), 4,24 (minoritario, t, 2H), 6,85 (principal, s, 2H), 6,85 (minoritario, s, 2H), 7,00 (principal, s, 1H), 7,00 (minoritario, s, 1H), 7,21 (principal, s, 1H), 7,25 (minoritario, s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 500.

Microanálisis: Encontrado: C, 54,94; H, 6,26; N, 8,27. C₂₃H₃₁Cl₂N₃O₅ requiere C, 55,20; H, 6,24; N, 8,40%.

Preparación 27

1-(2-{{terc-Butil(dimetil)silil}oxi}etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1H-pirazol



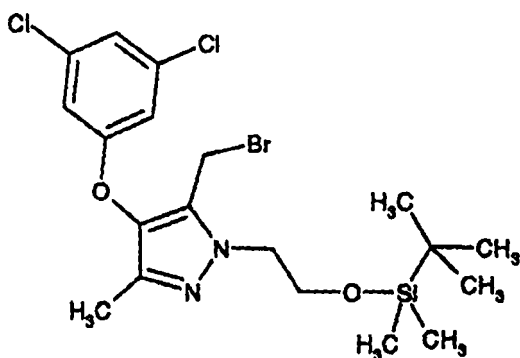
Se añadió en una porción cloro-t-butildimetilsilano (1,93 g, 12,8 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 1 (3,50 g, 11,6 mmol) e imidazol (1,03 g, 15,1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (23 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 días y se añadió agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (3x200 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2x50 ml) y salmuera (2x50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (4,82 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,09 (s, 6H), 0,78 (s, 9H), 2,01 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 3,88 (q, 2H), 4,02 (q, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,88 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 415.

Preparación 28

5-(Bromometil)-1-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}oxi}etil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol.



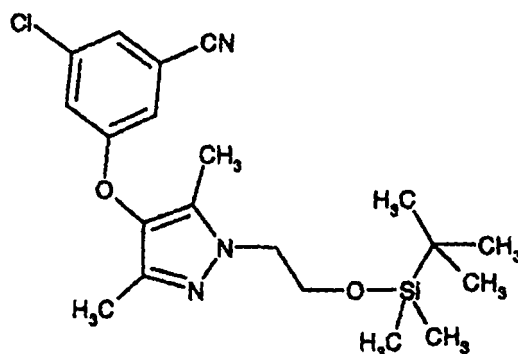
Se añadió N-bromosuccinimida (640 mg, 3,60 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 27 (1,00 g, 2,40 mmol) en tetracloruro de carbono (15 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (97:2,5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (300 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,04 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,01 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 495.

Preparación 29

3- $\{[1-(2-\{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi\}etil)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]oxi\}-5-clorobenzonitrilo$



Se añadió en una porción cloro-*t*-butildimetilsilano (2,78 g, 18,5 mmol) a una solución agitada del pirazol del Ejemplo 114 (4,89 g, 16,8 mmol) e imidazol (1,48 g, 21,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 3 días y se añadió agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (3x200 ml) y las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2x50 ml) y salmuera (2x50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, proporcionando el compuesto del título (5,60 g) en forma de un aceite amarillo.

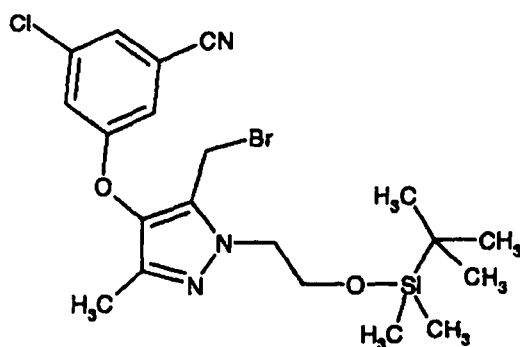
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = -0,02 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 3,97 (q, 2H), 4,06 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 408.

Microanálisis: Encontrado: C, 58,95; H, 6,96; N, 10,22. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClSi}$ requiere C, 59,13; H, 6,95; N, 10,35%.

Preparación 30

3- $\{[5-(\text{Bromometil})-1-(2-\{[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi\}etil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi\}-5-clorobenzonitrilo$



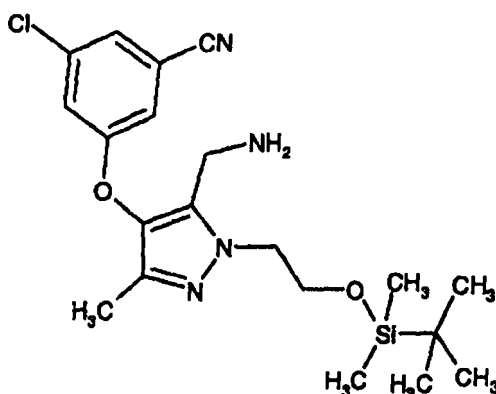
Se añadió *N*-bromosuccinimida (2,44 g, 13,7 mmol) a una solución agitada del pirazol de la Preparación 29 (5,56 g, 13,7 mmol) en tetracloruro de carbono (50 ml) y azobisisobutironitrilo (20 mg) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de diclorometano (75:25, en volumen), proporcionando el compuesto del título (3,00 g) en forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = -0,02 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 2,04 (s, 3H), 3,97 (q, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,33 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 486.

Preparación 31

3-[[5-(Aminometil)-1-(2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-clorobenzonitrilo



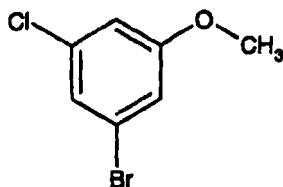
Se añadió el bromuro de la Preparación 30 (1,58 g, 3,26 mmol) se añadió a una solución saturada de amoníaco en isopropanol (50 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 6 horas y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (50 ml). La solución se lavó con una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (2x20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,00 g) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = -0,23 (s, 6H), 0,62 (s, 9H), 1,22 (s, 2H), 1,82 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,06 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 421.

Preparación 32

1-Bromo-3-cloro-5-metoxibenceno



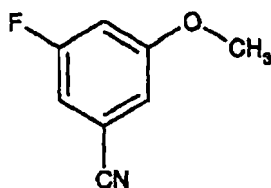
Se añadió gota a gota metóxido sódico (2,20 ml de una solución 4,5 M en metanol, 10,0 mmol) a una solución agitada de 1-fluoro-3-cloro-5-bromobenceno (1,00 g, 4,77 mmol) en metanol (28 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 3 días y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite amarillo resultante se disolvió en diclorometano (30 ml). La solución resultante se lavó con agua (2x20 ml) se secó sobre sulfato de magnesio se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano, proporcionando el compuesto del título (302 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,77 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado: C, 37,94; H, 2,75. C₇H₆BrClO requiere C, 37,96; H, 2,73%.

Preparación 33

3-Fluoro-5-metoxibenzonitrilo



Se añadió gota a gota metóxido sódico (1,50 ml de una solución 4,5 M en metanol, 7,10 mmol) a una solución agitada de 3,5-difluorobenzonitrilo (1,00 g, 7,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (36 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se diluyó con éter (40 ml), se lavó con agua (3x100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (418 mg) en forma de un aceite amarillo.

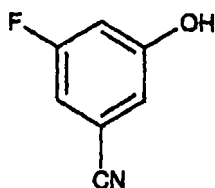
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,84 (s, 3H), 6,82 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,96 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MNH₄⁺] 169.

Microanálisis: Encontrado: C, 63,46; H, 3,95; N, 9,14. C₈H₆NOF requiere C, 63,58; H, 4,00; N, 9,27%.

Preparación 34

3-Fluoro-5-hidroxibenzonitrilo



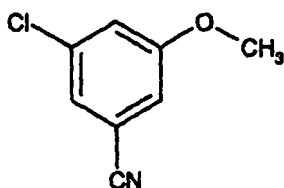
Se añadió gota a gota tricloruro de boro (1,65 ml de una solución 1,0 M en diclorometano, 1,65 mmol) a una solución agitada del nitrilo de la Preparación 33 (100 mg, 0,660 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (268 mg, 0,728 mmol) en diclorometano (3 ml) a -78°C. La reacción se dejó calentar a 0°C, se agitó durante 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se enfrió a 0°C, se inactivó cuidadosamente con hielo y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter (40 ml) y la solución resultante se lavó con agua (3x40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido blanco, p.f. 138-139°C.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 5,81 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado: C, 60,99; H, 3,01; N, 10,16. C₇H₄NOF requiere C, 61,32; H, 2,94; N, 10,22%.

Preparación 35

3-Cloro-5-metoxibenzonitrilo



ES 2 283 532 T3

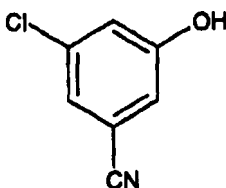
Se añadió en una porción tetraquis(trifenilfosfina) de paladio (174 mg, 0,150 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 32 (500 mg, 2,26 mmol) y cianuro de cinc (146 mg, 1,24 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 100°C durante 14 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (380 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,82 (3H, s), 7,04 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,23 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado: C, 57,50; H, 3,63; N, 8,16. C₈H₆NOCl requiere C, 57,33; H, 3,61; N, 8,36%.

Preparación 36

3-Cloro-5-hidroxibenzonitrilo



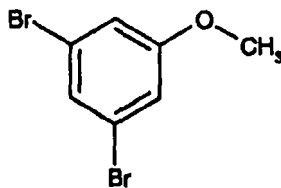
Se añadió gota a gota tricloruro de boro (26,0 ml de una solución 1,0 M en diclorometano, 26,0 mmol) a una solución agitada del nitrilo de la Preparación 35 (1,80 g, 10,0 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (4,36 g, 11,0 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 14 horas. La reacción se enfrió a 0°C, se inactivó cuidadosamente con hielo y se diluyó con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (3x40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, d₆DMSO): δ = 7,12 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 10,65 (s, 1H).

Microanálisis: Encontrado: C, 54,76; H, 2,81; N, 8,94. C₇H₄NOCl requiere C, 54,75; H, 2,63; N, 9,12%.

Preparación 37

1,3-Dibromo-5-metoxibenceno



Se añadió gota a gota metóxido sódico (8,80 ml de una solución 4,5 M en metanol, 41,0 mmol) a una solución agitada de 3,5-dibromofluorobenceno (5,00 g, 19,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (95 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en éter y la solución resultante se lavó con agua (3x300 ml) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (5,13 g) en forma de un sólido blanco.

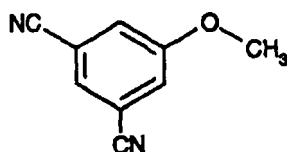
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,79 (s, 3H), 7,00 (s, 2H), 7,26 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 266.

Microanálisis: Encontrado: C, 31,56; H, 2,29. C₇H₆OBr₂ requiere C, 31,62; H, 2,27%.

Preparación 38

3,5-Dicianometoxibenceno

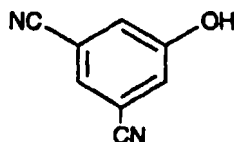


Se añadió en una porción tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (6,53 g, 7,15 mmol) a una solución agitada del bromuro de la Preparación 37 (38,0 g, 143 mmol) y cianuro de cinc (20,0 g, 172 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (300 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 100°C durante 14 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (1500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x500 ml). Los extractos orgánicos reunidos se filtraron y el filtrado se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con tolueno (1000 ml), proporcionando el compuesto del título (18,0 g) en forma de un sólido castaño.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,83 (3H, s), 7,31 (2H, s), 7,48 (1H, s).

Preparación 39

3,5-Dicianohidroxibenceno

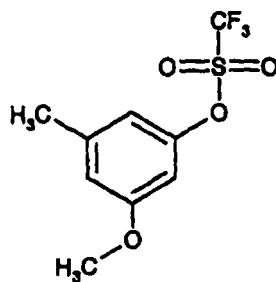


Se añadió en porciones el nitrilo de la Preparación 38 (9,60 g, 60,7 mmol) a una suspensión agitada de tricloruro de aluminio (32,4 g, 243 mmol) en diclorometano (250 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 45°C y se agitó durante 6 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente en hielo (450 ml). Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (450 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó sobre pentóxido de fósforo, proporcionando el compuesto del título (7,83 g) en forma de un sólido castaño que contenía aproximadamente un 11% de material de partida según mostraron la ¹H-RMN y el microanálisis.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,36 (m, 2H), 7,56 (m, 1H).

Preparación 40

Trifluorometanosulfonato de 3-metoxi-5-metilfenilo

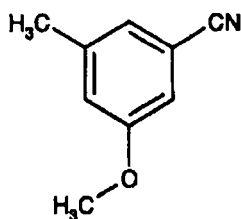


Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (2,02 ml, 12,0 mmol) a una solución agitada de 3-metoxi-5-metilfenol (1,50 g, 10,9 mmol) en piridina (20 ml) a -20°C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 0°C, se agitó durante 90 minutos y se enfrió de nuevo a -20°C. Se añadió gota a gota más anhídrido trifluorometanosulfónico (1,01 ml, 6,00 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 14 horas y se vertió cuidadosamente en agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (150 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (3x75 ml), ácido clorhídrico 0,2 M (3x75 ml), una solución acuosa 1,0 M de carbonato sódico (2x75 ml), agua (75 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (2,86 g) en forma de un aceite pardo pálido.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,35 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,60 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,73 (s, 1H).

Preparación 41

3-Metoxi-5-metilbenzonitrilo

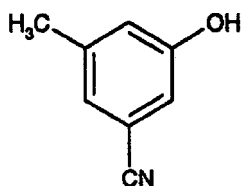


Se añadieron consecutivamente el triflato de la Preparación 40 (1,94 g, 7,10 mmol), dibromobis(trifenil-fosfina) níquel (369 mg, 0,490 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (331 mg, 0,590 mmol) y cianuro potásico (1,38 g, 21,3 mmol) a una suspensión agitada de cinc Rieke® (suministrado por la compañía química Aldrich, en forma de una suspensión, 5 g de cinc en 100 ml de tetrahidrofurano) (74 mg, 1,14 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 75°C durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre éter (200 ml) y agua (150 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x100 ml) y salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un aceite pardo pálido. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (85:15, en volumen), proporcionando el compuesto del título (815 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,34 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,04 (s, 1H).

Preparación 42

3-Hidroxi-5-metilbenzonitrilo

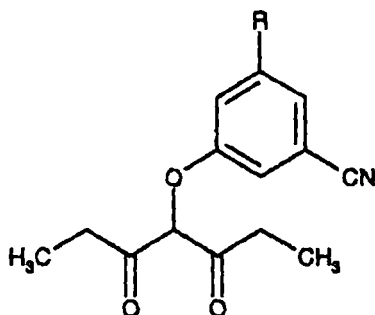


Se añadió gota a gota tricloruro de boro (17,6 ml de una solución 1,0 M en diclorometano, 17,6 mmol) a una solución agitada del nitrilo de la Preparación 41 (866 mg, 5,88 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (2,61 g, 7,05 mmol) en diclorometano (50 ml) a -78°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La reacción se enfrió a 0°C, se inactivó cuidadosamente con hielo y se diluyó con diclorometano (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (50:50, en volumen), proporcionando el compuesto del título (677 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,32 (s, 3H), 5,05 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,04 (s, 1H).

Preparaciones 43 a 46

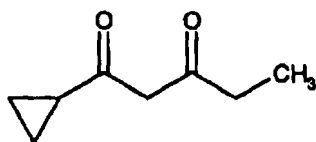
Los compuestos de las siguientes Preparaciones indicados en la tabla, de formula general:



se prepararon por un procedimiento similar al de la Preparación 9 usando el apropiado material de partida de fenol y el cloruro de la Preparación 2.

Preparación No. (Fenol No.)	R	LRMS	Datos Analíticos
43 (Preparación de Fenol 34)	F	m/z [MNH ₄ ⁺] 281. (termonebulización)	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,05 (t, 6H), 2,27 (q, 4H), 6,89 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,04 (m, 1H).
44 (Preparación de Fenol 42)	Me	m/z [M-H ⁺] 258. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (t, 6H), 2,32 (q, 4H), 2,37 (s, 3H), 6,96 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 14,50 (s, 1H).
45 (Preparación de Fenol 39)	CN	m/z [M-H ⁺] 269. (electronebulización)	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 2,30 (m, 4H), 7,42 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 14,56 (s, 1H).
46 (Preparación de Fenol 36)	Cl	m/z [M-H ⁺] 280. (termonebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (m, 6H), 2,31 (q, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

Preparación 47

1-Ciclopropil-1,3-pentanodiona

Una suspensión agitada de limaduras de magnesio (1,83 g, 75,0 mmol) en metanol (85 ml) se calentó a reflujo durante 90 minutos. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de ácido 3-cetopentanoico (17,4 g, 150,0 mmol) en metanol (15 ml). La suspensión blanca se disolvió, dando una solución amarilla pálida. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida, dando un sólido amarillo pálido que se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (50 ml). En un matraz separado se añadió en porciones carbonildiimidazol (13,4 g, 83,0 mmol) a una solución agitada de ácido ciclopropanocarboxílico (6,46 g, 75,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 90 minutos y después se añadió gota a gota la sal de magnesio preparada previamente. La reacción se agitó durante 3 días y después se vertió en ácido clorhídrico 1 M (150 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3x200 ml) y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (9,33 g) en forma de un aceite amarillo.

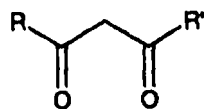
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): estuvieron presentes formas ceto y enol, siendo el componente principal enol; señales enol δ = 1,00 (m, 7H), 1,60 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 15,62 (s, 1H); señales ceto δ = 1,00 (m, 7H), 2,01 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 3,68 (s, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z [M-H⁺] 139.

Microanálisis: Encontrado: C, 68,35; H, 8,72. C₈H₁₂O₂ requiere C, 68,55; H, 8,63%.

Preparación 48

El compuesto de la siguiente Preparación indicado en la tabla, de formula general:

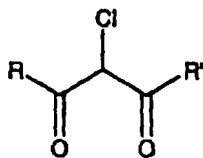


se preparó por un procedimiento similar al de la Preparación 47 usando el apropiado cetoácido y ácido carboxílico como materiales de partida.

Preparación No.	R	R'	LRMS	Datos Analíticos
48	iPr	Et	m/z [M-H ⁺] 141. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): estuvieron presentes formas ceto y enol, siendo el componente principal enol; δ = 1,12 (m, 18H, ceto y enol), 2,32 (m, 4H, ceto y enol), 2,49 (m, 2H, ceto y enol), 3,61 (s, 2H, ceto), 5,49 (s, 1H, enol), 15,52 (s, 1H, enol). Microanálisis: Encontrado: C, 67,22; H, 9,95. C ₈ H ₁₄ O ₂ requiere C, 67,57; H, 9,92%.

Preparaciones 49 a 51

El compuesto de la siguiente Preparación indicado en la tabla, de formula general:

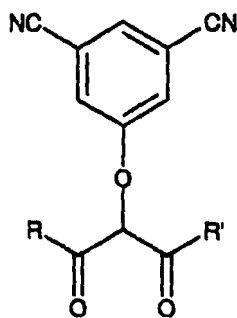


se preparó por un procedimiento similar al de la Preparación 2 usando el apropiado material de partida de dicetona.

Preparación No. Dicetona	R	R'	LRMS	Datos Analíticos
49 (Preparación 47)	cicloPr	Et	m/z [M-H ⁺] 173. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 7H), 2,41 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 15,90 (s, 1H).
50 (Dicetona usada disponible en el mercado)	Me	Et	m/z [M-H ⁺] 166. (termonebulización)	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,19 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,67 (q, 2H), 15,40 (s, 1H).
51 (Preparación 48)	iPr	Et	m/z [M-H ⁺] 175. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,18 (m, 9H), 2,64 (q, 2H), 3,20 (m, 1H), 15,80 (s, 1H).

Preparaciones 52 a 54

El compuesto de la siguiente Preparación indicado en la tabla, de formula general:

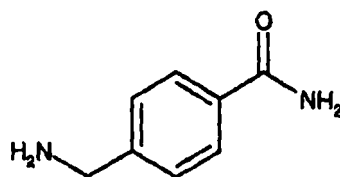


se preparó por un procedimiento similar al de la Preparación 9 usando el apropiado material de partida de dicetona y el fenol de la Preparación 39.

Preparación No. Dicetona	R	R'	LRMS	Datos Analíticos
52 (Preparación 49)	cicloPr	Et	m/z [M-H ⁺] 282. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,93 (m, 2H), 1,12 (t, 3H), 1,21 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 2,29 (q, 2H), 7,49 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 14,87 (s, 1H).
53 (Preparación 19)	tBu	M e	m/z [MNH ₄ ⁺] 301. (termonebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (s, 9H), 1,84 (s, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 15,42 (s, 1H).
54 (Preparación 51)	iPr	Et	m/z [M-H ⁺] 283. (electronebulización)	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,03 (m, 9H), 2,23 (q, 2H), 2,58 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 14,63 (s, 1H).

Preparación 55

4-(Aminometil)benzamida

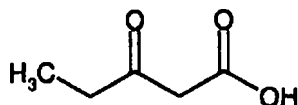


Se añadió en una porción hidróxido potásico en polvo (340 mg, 6 mmol) a una solución agitada de 4-(aminometil) benzonitrilo (200 mg, 1,5 mmol) en 2-metil-2- propanol (20 ml) a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco (95:5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD): δ = 3,85 (s, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 151.

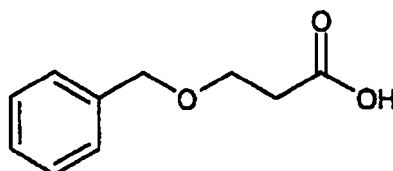
Preparación 56

Ácido 3-oxopentanoico

Se añadió por porciones hidróxido sódico (54 g, 1,35 mol) a una solución de metil éster del ácido 3-oxo-pentanoico (80 g, 0,62 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) y agua (300 ml) a 0°C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con dietiléter (500 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 1 a 0°C con ácido clorhídrico concentrado (140 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x300 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (44 g) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (t, 3H), 2,59 (q, 2H), 3,49 (s, 2H).

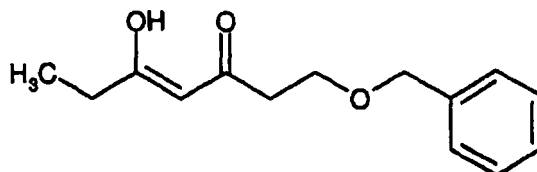
Preparación 57

Ácido 3-(benciloxi)propanoico

Se añadió sodio metálico (249 mg, 10,8 mmol) a alcohol bencílico (30 g, 278 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante 30 minutos. Después se añadió gota a gota acrilato de metilo (25,9 ml, 259 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18h. Después de inactivar con una solución acuosa de cloruro amónico (200 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x300 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se disolvió en etanol (300 ml) y se añadió gota a gota una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (300 ml). Después de 3 horas, el etanol se retiró a presión reducida y el residuo acuoso se lavó con diclorometano (200 ml). La fase acuosa después se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N (150 ml), se extrajo con diclorometano (2x250 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se disolvió en una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (300 ml), se lavó con dietiléter (300 ml) y la fase acuosa se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado. La mezcla después se extrajo con diclorometano (2x300 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (44,4 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,67 (t, 2H), 3,89 (t, 2H), 4,58 (s, 2H), 7,18 (m, 5H).

Preparación 58

(4Z)-1-(Benciloxi)-5-hidroxi-4-hepten-3-ona

Una suspensión de limaduras de magnesio (1,74 g, 71,6 mmol) en metanol (85 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió el β-cetoácido de la Preparación 56 (16,6 g, 143 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas y el disolvente se retiró a presión reducida, dando la sal de magnesio del ácido en forma de un sólido blanco. Mientras tanto, el ácido de la Preparación 57 (12,9 g, 71,6 mmol) se disolvió en dimetilformamida (150 ml) y se añadió en porciones carbonildiimidazol (12 g, 78,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Ésto se agitó durante 1 hora y se añadió la sal de magnesio anterior como una solución en dimetilformamida (50 ml). Se apreció desprendimiento de gas y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite naranja residual se disolvió en diclorometano (300 ml), se lavó con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M (250 ml) que contenía metanol (10 ml) y la fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2x300 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (300 ml) que contenía metanol (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron

ES 2 283 532 T3

a presión reducida. El aceite naranja residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (12,0 g) en forma de un aceite naranja.

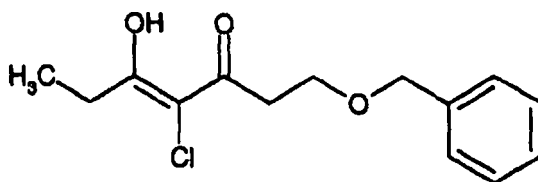
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (t, 3H), 2,33 (q, 2H), 2,58 (t, 2H), 3,76 (t, 2H), 4,53 (s, 2H), 5,57 (s, 1H), 7,13 (m, 5H).

LRMS (electronebulización): m/z [MNa⁺] 257.

Microanálisis: Encontrado C, 71,77; H, 7,74. C₁₄H₁₈O₃ requiere C, 71,76; H, 7,69%.

Preparación 59

(4E)-1-(Benciloxi)-4-cloro-5-hidroxi-4-hepten-3-ona



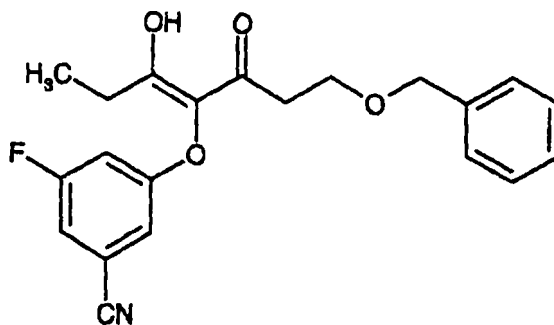
Se añadió cloruro de trimetilsililo (10 ml, 51,3 mmol) a una solución del enol de la Preparación 58 (4,0 g, 17,1 mmol) en acetonitrilo (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después se añadieron dimetilsulfóxido (3,6 ml, 51,3 mmol) seguido de bromuro de terc-butilamonio (275 mg, 0,85 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 ml), se extrajo con dietiléter (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El aceite rosa residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (3,76 g) en forma de un aceite rosa.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (t, 3H), 2,62 (q, 2H), 2,96 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,57 (s, 2H), 7,12 (m, 5H), 15,49 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MNa⁺] 291.

Preparación 60

3-((1E)-1-[3-(benciloxi)propanoil]-2-hidroxi-1-butenil)oxi)-5-fluorobenzonitrilo



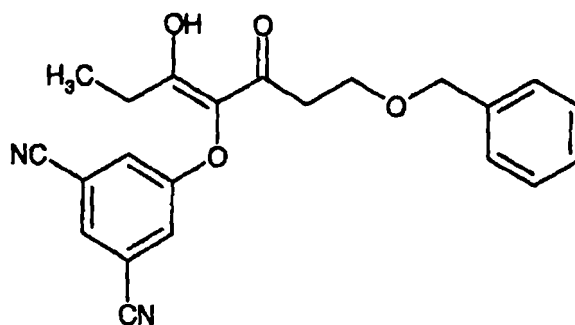
Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 1,92 g, 48,0 mmol) a una solución agitada del fenol de la Preparación 34 (8,80 g, 48,0 mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se añadió el enol de la Preparación 59 (12,9 g, 48,0 mmol) y la reacción se agitó durante 64 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (40 ml), se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite naranja residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano:pentano (10:90, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5,80 g) en forma de un aceite naranja.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (t, 3H), 2,31 (q, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,29 (m, 5H), 14,50 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MNa⁺] 392.

Preparación 61

5-((1*E*)-1-[3-(Benciloxi)propanoil]-2-hidroxi-1-butenil)oxi)isofталонitrilo

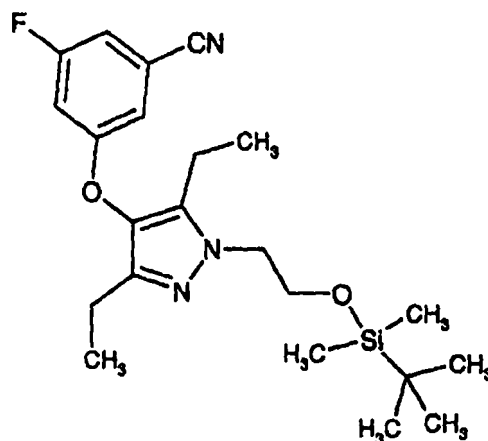


Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 60%, 412 mg, 12,3 mmol) a una solución agitada del fenol de la Preparación 39 (1,48 g, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió el enol de la Preparación 59 (2,76 g, 1,03 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas. Se añadieron cuidadosamente agua (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con (pentano:acetato de etilo 90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,00 g) en forma de un aceite amarillo.

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 375.

Preparación 62

3-{[1-(2-{[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-fluorobenzonitrilo



Se añadieron secuencialmente imidazol (477 mg, 7,02 mmol) y cloruro de *tert*-butil-dimetil-sililo (977 mg, 6,48 mmol) a una solución del alcohol del Ejemplo 117 (1,65 g, 5,40 mmol) en dimetilformamida (11 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 18 horas y la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con dietiléter (4x50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano: metanol (99:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (2,12 g) en forma de un aceite incoloro.

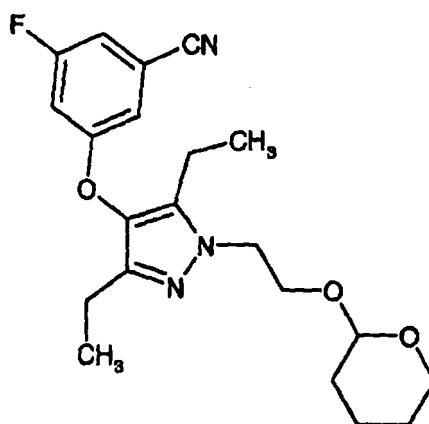
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,03 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,10 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,56 (q, 2H), 4,00 (t, 2H), 4,09 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,99 (m, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 419.

Microanálisis: Encontrado C, 62,73; H, 7,83; N, 9,75. C₂₂H₃₂FN₃O₂Si.0,06CH₂Cl₂ requiere C, 62,68; H, 7,66; N, 9,94%.

Preparación 63

3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzonitrilo



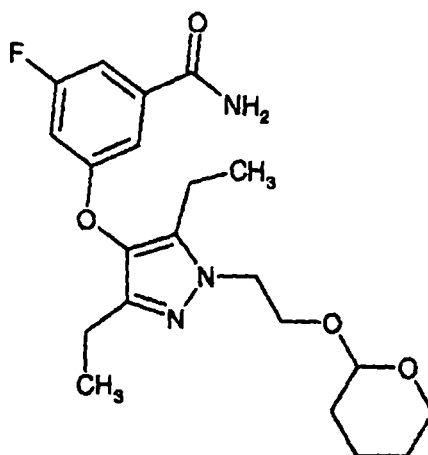
Se añadió ácido p-tolueno-sulfónico (32 mg, 0,17 mmol) a una solución del alcohol del Ejemplo 117 (5,04 g, 16,6 mmol) y dihidropirano (7,57 ml, 83 mmol) en diclorometano (65 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas, pero quedaba material de partida, por lo que se añadió una alícuota más de ácido p-tolueno-sulfónico (284 mg, 1,49 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con dietiléter (90 ml) y se lavó con una solución acuosa mixta (agua (50 ml), salmuera (25 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml)). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (2x60 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (6,31 g) en forma de un aceite.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,54 (q, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,51 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,22 (m, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 388.

Preparación 64

3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzamida



Se añadió carbonato de cesio (269 mg, 0,82 mmol) a una solución de 3-metil-3-pirazolin-5-ona (74 mg, 0,75 mmol) en dimetilsulfóxido (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 15 minutos. Después se añadió el fluoruro de arilo de la Preparación 63 (291 mg, 0,75 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido (1 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (7 ml) y se extrajo con dietiléter (12 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3,5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título no esperado (108 mg) en forma de un aceite.

ES 2 283 532 T3

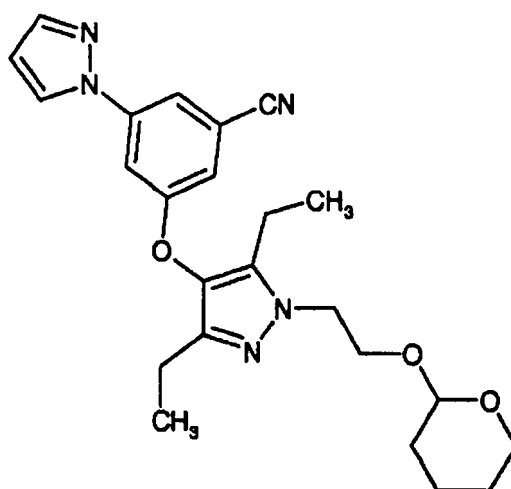
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12 (m, 6H), 1,56 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,59 (q, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,54 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,15 (m, 2H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 406.

Microanálisis: Encontrado: C, 60,57; H, 6,97; N, 9,97. C₂₁H₂₈N₃O₄. 0,08 CH₂Cl₂. 0,32 H₂O requiere C, 60,57; H, 6,94; N, 10,05%.

Preparación 65

3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo



Se añadió carbonato de cesio (269 mg, 0,82 mmol) a una solución de pirazol (51 mg, 0,75 mmol) en dimetilsulfóxido seco (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 15 minutos. Después se añadió el fluoruro de arilo de la Preparación 63 (291 mg, 0,75 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido seco (1 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (7 ml) y se extrajo con dietiléter (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (3 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (55 mg),

¹H-RMN (400MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (m, 6H), 1,58 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

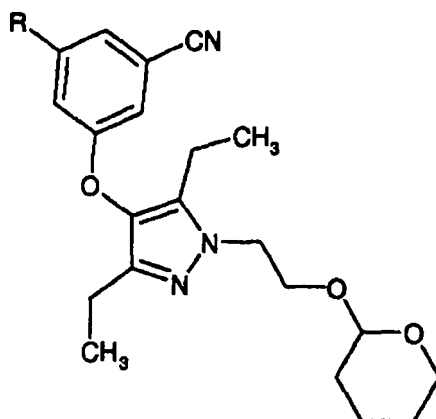
LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 436, [MNa⁺] 458.

HRMS: [MH⁺] Encontrado 436,2352. C₂₄H₃₀N₅O₃ requiere 436,2343.

[MNa⁺] Encontrado 458,2168. C₂₄H₂₉N₅O₃Na requiere 458,2162.

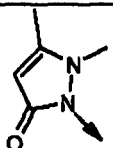
Preparaciones 66-68

La preparación de las siguientes Preparaciones presentadas en la tabla, de fórmula general



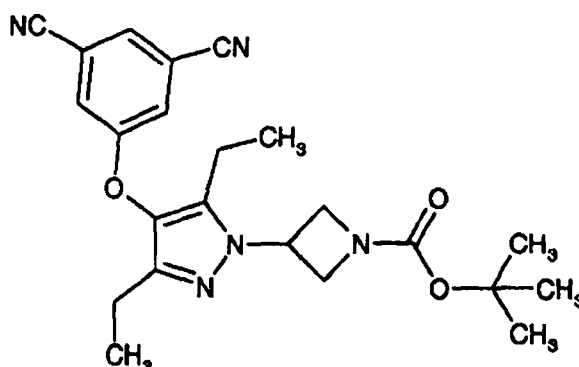
se realizó por un procedimiento similar al de la Preparación 65, usando el heterociclo apropiado como material de partida.

Preparación No. (Material de partida, preparación no.)	R	Datos Analíticos
66 (63)		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,13 (m, 6H), 1,63 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,60 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 4,53 (s, 1H), 6,26 (t, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,41 (t, 1H). LRMS (termonebulización) : m/z [MH ⁺] 463, [MNa ⁺] 485. HRMS: [MH ⁺] Encontrado 463,2353, C ₂₆ H ₃₁ N ₄ O ₄ requiere 463,2340 [MNa ⁺] Encontrado 485,2166. C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₄ Na requiere 485,2159.
67 (63)		¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 1,56 (m, 6H),

		2,41 (q, 2H), 2,56 (q, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,50 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), LRMS (termonebulización) : m/z [MH⁺] 464, [MNa⁺] 486. HRMS: [MH⁺] Encontrado 464,2297. C₂₅H₃₀N₅O₄ requiere 464,2293 [MNa⁺] Encontrado 486,2113. C₂₅H₂₉N₅O₄Na requiere 486,2112.
68 ¹ (63)		¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (m, 6H), 1,48 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,38 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,50 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), LRMS (termonebulización) : m/z [MH⁺] 480, [MNa⁺] 502.
¹El eluyente usado para la cromatografía en columna ultrarrápida de este compuesto fue diclorometano:metanol (99:1 cambiando a 95:5, en volumen).		

Preparación 69

3-[4-(3,5-Dicianofenoxi)-3,5-dietil-1H-pirazol-1-il]-1-azetidinocarboxilato de *terc*-butilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 33 mg, 0,82 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 122 (200 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió *terc*-butil éster del ácido 3-yodo-azetidina-1-carboxílico (234 mg, 0,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (0,2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), la fase orgánica se aisló usando un cartucho vitrificado 5 μ M Whatman PTFE, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo:pentano (20:80, después 25:75, después 34:66, después 50:50, después 75:25 y después 100:0, en volumen) cambiando a acetato de etilo:metanol (10:1, en volumen) y después a diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1 y después 80:20:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (189 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

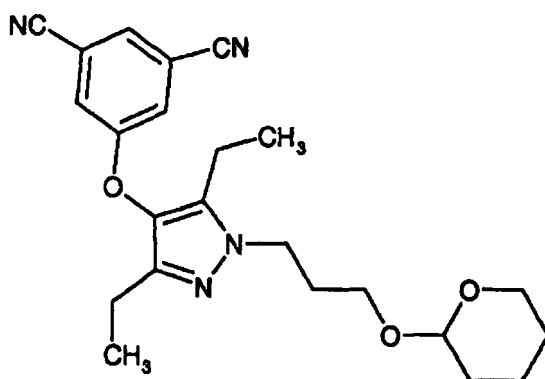
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,03-1,17 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 2,39-2,52 (m, 4H), 4,32 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,94 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,56 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$, 422, $[\text{MNa}^+]$ 444.

Microanálisis: Encontrado C, 65,08; H, 6,49; N, 16,48. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$. 0,18. H_2O requiere C, 65,04; H, 6,49; N, 16,49%.

Preparación 70

5-({3,5-Dietil-1-[3-(tetrahydro-2H-pirán-2-iloxi)propil]-1H-pirazol-4-il}oxi)isofталонitrilo



Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 33 mg, 0,82 mmol) a una solución del pirazol del Ejemplo 122 (200 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió 2-(3-bromo-propoxi)-tetrahydro-pirano (184 mg, 0,82 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con agua (0,2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre diclorometano (5 ml) y agua (5 ml), la fase orgánica se aisló usando un cartucho vitrificado 5 μ M Whatman PTFE, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo:pentano (20:80, después 25:75, después 34:66, después 50:50, después 75:25 y después 100:0, en volumen) cambiando a acetato de etilo:metanol (10:1, en volumen) y después a diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (90:10:1 y después 80:20:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (238 mg) en forma de un aceite amarillo pálido.

ES 2 283 532 T3

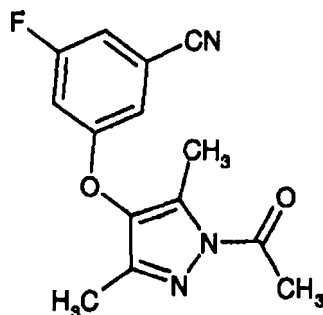
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (m, 6H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,66-1,88 (m, 2H), 2,15 (dd, 2H), 2,38 (q, 2H), 2,53 (q, 2H), 3,37-3,55 (m, 2H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,55 (s, 1H).

LRMS (electro): m/z [MH^+] 409, [MNa^+] 421.

Microanálisis: Encontrado C, 66,59; H, 6,91; N, 13,40, $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,36\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 66,57; H, 6,98; N, 13,50%.

Preparación 71

3-[(1-Acetil-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo



El fenol de la Preparación 34 (10,0 g, 72,7 mmol), 3-cloro-2,4-pentanediona (7,10 g, 72,7 mmol) y carbonato de cesio (23,6 g, 72,9 mmol) se calentaron a reflujo en acetona (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió lentamente ácido clorhídrico acuoso 1 N (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite amarillo residual se disolvió en metanol (100 ml), se añadió hidrazina (5,3 ml, 109 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en dimetilformamida (50 ml) a 0°C. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (5,1 ml, 72,0 mmol) seguido de hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 2,8 g, 72,0 mmol) por porciones. La reacción se agitó durante 15 minutos, se añadió una solución saturada de cloruro amónico (50 ml), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida dando un aceite. Después de un período de reposo de 18 horas, se formó un sólido dentro del aceite, que se aisló por filtración, lavando con dietiléter (50 ml), proporcionando el compuesto del título (3,50 g) en forma de un sólido blanco, p.f. 109-111°C.

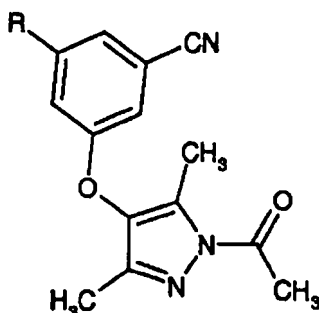
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,06 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,04 (d, 1H),

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 273.

Microanálisis: Encontrado C, 61,62; H, 4,44; N, 15,09, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ requiere C, 61,53; H, 4,43; N, 15,38%.

Preparaciones 72-74

Los compuestos presentados en la tabla, de fórmula general



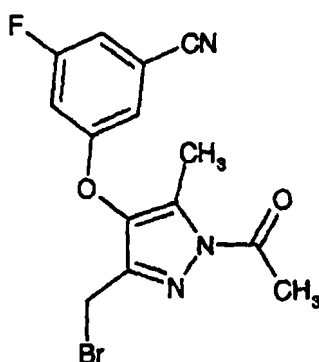
se realizaron por un procedimiento similar al de la Preparación 71, usando el fenol apropiado como material de partida.

Preparación No. (Material de partida, preparación no.)	R	Datos Analíticos
72 (39)	CN	p.f. 204-206°C ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,06 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,58 (s, 1H). LRMS (termonebulización) : m/z [MH^+] 281. Microanálisis: Encontrado C, 63,30; H, 4,25; N, 19,59. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 0,30\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 63,06; H, 4,45; N, 19,61%.
73 ¹ (42)	Me	p.f. 152-154°C ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,12 (s, 1H). LRMS (termonebulización) : m/z [MH^+] 270. Microanálisis: Encontrado C, 66,67; H, 5,71; N, 15,25.

		$C_{15}H_{15}N_3O_2$ requiere C, 66,9; H, 5,61; N, 15,60%.
74 ² (comercial)	H	p.f. 131-133°C ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,13 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,40 (m, 1H). LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 278. Microanálisis: Encontrado C, 65,87; H, 5,11; N, 16,33. $C_{14}H_{13}N_3O_2$ requiere C, 65,87; H, 5,13; N, 14,46%.
¹El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90, en volumen) ²El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90 cambiando a 20:80, en volumen).		

Preparación 75

3-[[1-Acetil-3-(bromometil)-5-metil-1H-pirazol-4-il]oxi]-5-fluorobenzonitrilo



El pirazol de la Preparación 71 (1,00 g, 3,66 mmol) se disolvió en tetracloruro de carbono (20 ml) y la solución se desgasificó burbujeando nitrógeno a su través durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron *N*-bromosuccinimida (973 mg, 5,49 mmol) seguido de 2,2'-azobisisobutironitrilo (30 mg) y la reacción se calentó a 95°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,30 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

ES 2 283 532 T3

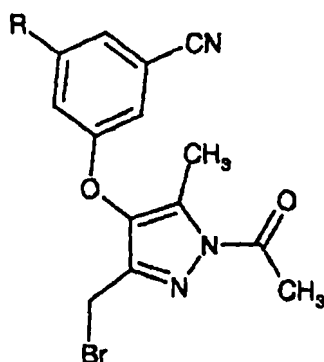
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,05 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,08 (d, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{M}-\text{BrH}^+]$ 272.

Microanálisis: Encontrado C, 45,08; H, 3,14; N, 11,44. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{F}\cdot 1,05\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 45,31; H, 3,56; N, 11,32%.

Preparaciones 76-78

La preparación de las Preparaciones presentadas en la siguiente tabla, de fórmula general



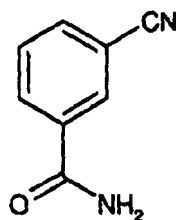
se realizó por un procedimiento similar al de la Preparación 75, usando el pirazol apropiado como material de partida.

Preparación No. (Material de partida, preparación no.)	R	Datos Analíticos
76 (72)	CN	p.f. 132-134°C ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,06 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,63 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado C, 47,65; H, 3,03; N, 14,79. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_2\cdot 0,93\text{H}_2\text{O}$

		requiere C, 47,92; H, 3,45; N, 14,90%.
77 ^{1,2} (73)	Me	p.f. 107-109°C ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,18 (s, 1H). Microanálisis: Encontrado C, 50,34; H, 3,89; N, 11,58. C₁₅H₁₄BrN₃O₂·0,40H₂O requiere C, 50,69; H, 4,20; N, 11,82%.
78 ^{1,3} (74)	H	p.f. 120-124°C ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,05 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,45 (m, 1H). Microanálisis: Encontrado C, 49,01; H, 3,47; N, 12,14. C₁₄H₁₂BrN₃O₂·0,50H₂O requiere C, 49,00; H, 3,82; N, 12,24%.
¹A esta reacción se le añadió otra alícuota de 2,2'-azobisisobutironitrilo (30 mg) y se continuó el reflujo durante 2 horas más. ²El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de acetato de etilo:pentano (0:100, después 2:98, después 5:95, después 10:90, después 15:85 y después 30:70, en volumen). ²El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (10:90 cambiando a 20:80, en volumen).		

Preparación 79

3-Cianobenzamida

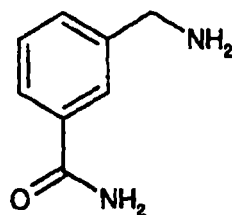


Se añadió lentamente solución de amoníaco 0,88 (30 ml) a una solución de cloruro de 3-cianobenzofilo (10 g, 60,3 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno, y la reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua (50 ml) y después con dietiléter (50 ml), se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (9 g) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 7,62 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,18 (s, 1H).

Preparación 80

3-(Aminometil)benzamida

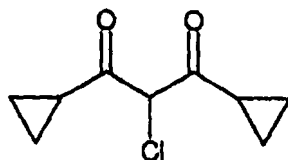


El nitrilo de la Preparación 79 (6,4 g, 43,8 mmol) se suspendió en ácido acético (60 ml) y se añadió paladio al 10% sobre carbono (100 mg). La reacción se sometió a una presión de 413,685 kPa a temperatura ambiente con hidrógeno y se agitó durante 18 horas. Quedaba material de partida, de forma que se añadió otra alícuota de paladio al 10% sobre carbono (500 mg) y se repitió el procedimiento. La mezcla de reacción se filtró a través de arbocel lavando con ácido acético y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0 cambiando a 90:10:1 y después 85:15:1,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5,3 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 3,83 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,81 (s, 1H).

Preparación 81

2-Cloro-1,3-diciclopropil-1,3-propanodiona



Se añadió cloruro de trimetilsililo (16,6 ml, 130 mmol) a una solución de bromuro de terc-butilamonio (0,70 g, 2,17 mmol) en acetonitrilo (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Después se añadió 1,3-diciclopropil-propano-1,3-diona (ref: WO98155438) (6,62 g, 43,5 mmol) en acetonitrilo (15 ml) seguido de dimetilsulfóxido (9,25 ml, 130 mmol) gota a gota, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (75 ml), se extrajo con dietiléter (3x35 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:dietiléter (95:5, por volumen), proporcionando el compuesto del título (3,76 g) en forma de un aceite, que era una mezcla 80:20 de formas enol:ceto.

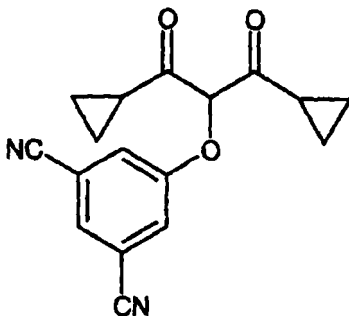
ES 2 283 532 T3

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (m, 4H), 1,17 (m, 4H), 2,24 (m, 0,2H), 2,39 (m, 0,8H), 5,05 (s, 0,2H), 16,34 (s, 0,8H).

Microanálisis: Encontrado C, 57,59; H, 5,89. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2 \cdot 0,02\text{CH}_2\text{Cl}_2$ requiere C, 57,92; H, 5,94.

Preparación 82

5-[2-Ciclopropil-1-(ciclopropilcarbonil)-2-oxoetoxi]isofталонitrilo



Se añadió carbonato de cesio (1,97 g, 6,06 mmol) a una solución agitada del fenol de la Preparación 39 (0,865 g, 6,00 mmol) en acetona (24 ml) en una atmósfera de nitrógeno a reflujo. Después de agitar durante 5 minutos, se añadió la dicetona de la Preparación 81 (1,12 g, 6,00 mmol) en acetona y la reacción se agitó durante 4 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (25 ml) y la acetona se retiró a presión reducida. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N, se extrajo con diclorometano (50 ml) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de pentano:acetato de etilo (95:5 cambiando a 90:10 y después 80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido blanco, que existía como el tautómero enol, p.f. 135-137°C.

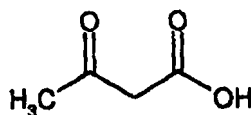
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,93 (m, 4H), 1,19 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 15,25 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{M}-\text{H}^+]$ 293.

Microanálisis: Encontrado C, 69,18; H, 4,82; N, 9,35. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ requiere C, 69,38; H, 4,79; N, 9,52%.

Preparación 83

Ácido 3-oxobutanoico

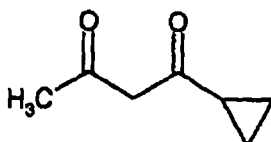


Se disolvió hidróxido sódico (37,9 g, 0,947 mol) en agua (770 ml) y se añadió a una solución de metil éster del ácido 3-oxo-butanoico (100 g, 0,861 mol) a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se agitó durante 18 horas, se inactivó con sulfato amónico (700 g) y se acidificó lentamente con una solución de ácido clorhídrico concentrado (21,5 ml) en agua (250 ml) con refrigeración en hielo. La mezcla de reacción se extrajo con dietiléter (6x200 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (58,2 g) en forma de un aceite amarillo pálido que era una mezcla de los tautómeros ceto:enol.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,00 (s, 3H-enol), 2,30 (s, 3H-ceto), 3,51 (s, 2H-ceto), 5,02 (s, 1 H-enol).

Preparación 84

1-Ciclopropil-1,3-butanodiona



Se calentaron a reflujo limaduras de magnesio (3,04 g, 125 mmol) suspendidas en metanol (145 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, se enfriaron a temperatura ambiente y se añadió gota a gota el β -cetoácido de la Preparación 83 (25,5 g, 250 mmol) disuelto en metanol (25 ml) con refrigeración en hielo. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida, dando la sal de magnesio del ácido.

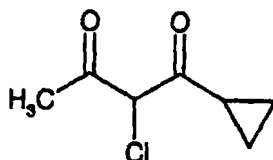
5 Mientras tanto, se disolvió ácido ciclopropano-carboxílico (9,91 ml, 125 mmol) en dimetilformamida (200 ml) y se añadió carbonildiimidazol (22,4 g, 138 mmol) por porciones en una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Esta mezcla se agitó durante 1,5 horas y se añadió la sal de magnesio de antes como una solución en dimetilformamida (100 ml) a 0°C. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 92 horas y la mezcla se vertió en ácido clorhídrico acuoso 2 M (85 ml) y después se diluyó con agua (170 ml). La mezcla se extrajo con dietiléter (6x200 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3x200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite naranja residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:dietiléter (100:0 cambiando a 90:10 y después 80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (7,39 g) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,83-0,95 (m, 2H), 1,06-1,10 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 1H), 2,00 (s, 3H).

LRMS (electronebulización): m/z [MNa⁺] 149.

Preparación 85

2-Cloro-1-ciclopropil-1,3-butanodiona



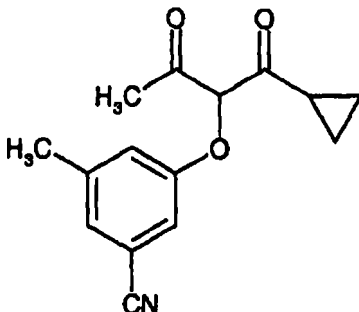
Se añadió cloruro de trimetilsililo (18,9 ml, 174 mmol) a una solución de bromuro de terc-butilamonio (932 mg, 2,89 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se enfrió a 0°C. Después se añadió la dicetona de la Preparación 84 (7,3 g, 57,9 mmol) en acetonitrilo (36 ml) seguida de la adición gota a gota de dimetilsulfóxido seco (12,3 ml, 174 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas y la mezcla se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con dietiléter (2x200 ml y 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:dietiléter (100:0 cambiando a 95:5 y después 90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (5,76 g) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,99-1,08 (m, 2H), 1,15-1,20 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,38-2,46 (m, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [M-H⁺] 159.

Preparación 86

3-[1-(Ciclopropilcarbonil)-2-oxopropoxi]-5-metilbenzonitrilo



Se añadieron carbonato de cesio (2,45 g, 8,30 mmol) y el fenol de la Preparación 42 (1 g, 7,50 mmol) a una solución agitada de la dicetona de la Preparación 85 (1,3 g, 8,30 mmol) en acetona (44 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 60°C y la reacción se agitó durante 5 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se inactivó con agua y la acetona se retiró a presión reducida. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (85:15, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido rojo pálido.

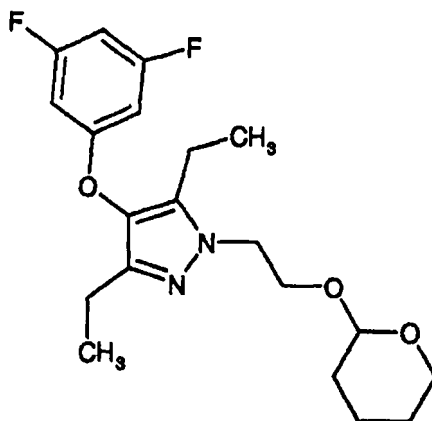
ES 2 283 532 T3

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,85 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 6,99 (m, 2H), 7,10 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z $[\text{M}-\text{H}^+]$ 256.

Preparación 87

4-(3,5-Difluorofenoxi)-3,5-dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol



Se añadió ácido p-tolueno sulfónico (360 mg, 1,89 mmol) a una solución del alcohol del Ejemplo 38 (5,6 g, 18,9 mmol) y dihidropirano (8,62 ml, 94,5 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 horas, se diluyó con dietiléter (100 ml) y se lavó con una solución acuosa mixta (agua (60 ml), salmuera (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml)). La fase acuosa se extrajo con dietiléter (2x60 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (6,31 g) en forma de un aceite.

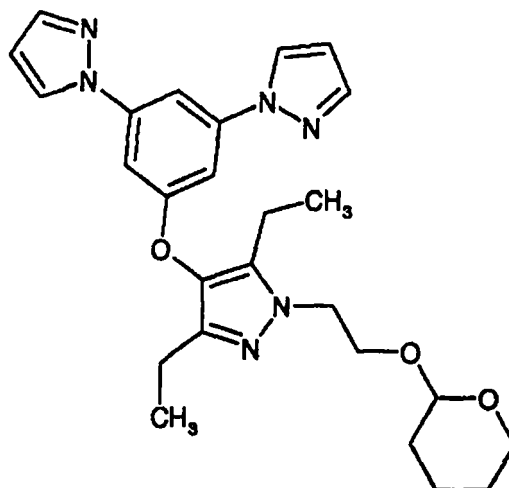
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (m, 6H), 1,57 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,50 (s, 1H), 6,39 (m, 3H).

LRMS (termonebulización): m/z $[\text{MH}^+]$ 381.

Microanálisis: Encontrado C, 62,16; H, 6,92; N, 7,16. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$. 0,09 CH_2Cl_2 requiere C, 62,18; H, 6,80; N, 7,22%.

Preparación 88

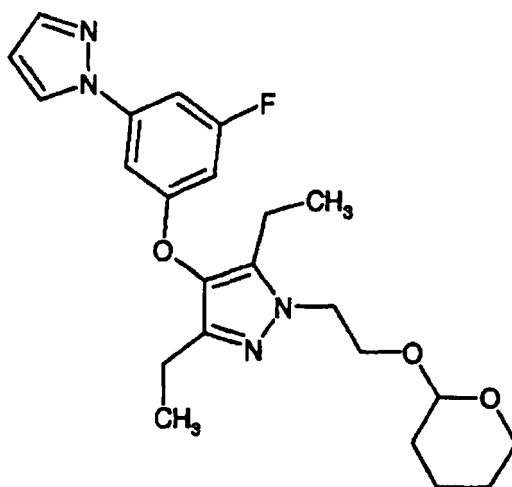
4-[3,5-Di(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-3,5-dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol



y

Preparación 89

3,5-Dietil-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-1-il)fenoxi]-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol



Se añadió carbonato de cesio (538 mg, 1,65 mmol) a una solución de pirazol (102 mg, 1,50 mmol) en dimetilsulfóxido seco (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 15 minutos. Después se añadió el difluoruro de arilo de la Preparación 87 (570 mg, 1,50 mmol) disuelto en dimetilsulfóxido seco (2 ml) y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con dietiléter (2x20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Quedaba algo de material de partida, de forma que el residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (12 ml), se añadieron pirazol (510 mg, 7,50 mmol) seguido de carbonato de cesio (2,5 g, 7,66 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas.

Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (6 ml), se extrajo con dietiléter (20 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de disolventes de diclorometano:metanol (100:0 cambiando a 96:4, en volumen). Esto dio dos fracciones, siendo la primera de ellas un solo producto (menos polar) y siendo la otra una mezcla de dos productos. La segunda fracción se purificó eluyendo con diclorometano:acetonitrilo (93:7 cambiando a 90:10, en volumen), proporcionando el producto más polar.

Producto Menos Polar - Preparación 88 (254 mg)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,50 (s, 1H), 6,42 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 7,67 (s, 3H), 7,90 (s, 2H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH⁺] 477, [MNa⁺] 499.

HRMS: [MH⁺] Encontrado 477,2612. C₂₆H₃₃N₆O₃ requiere 477,2609.

Producto Más Polar - Preparación 89 (37,7 mg)

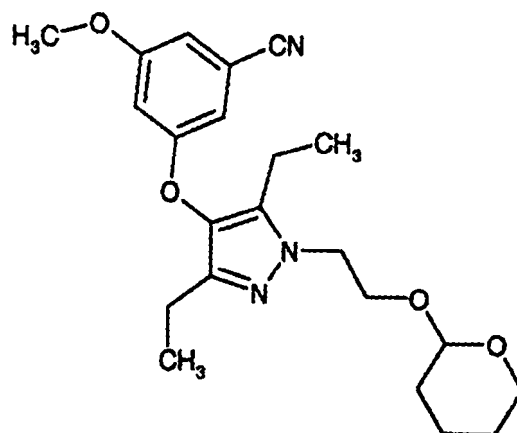
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 1,46 (m, 6H), 2,43 (q, 2H), 2,57 (q, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,51 (s, 1H), 6,42 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,82 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 429.

ES 2 283 532 T3

Preparación 90

3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-metoxibenzonitrilo



Se añadió gota a gota metóxido sódico (25% p/v en metanol, 230 μ l, 1,00 mmol) a una solución del fluoruro de arilo de la Preparación 63 (387 mg, 1,00 mmol) en dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 5 horas, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con dietiléter (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen), proporcionando el compuesto del título (400 mg) en forma de un aceite.

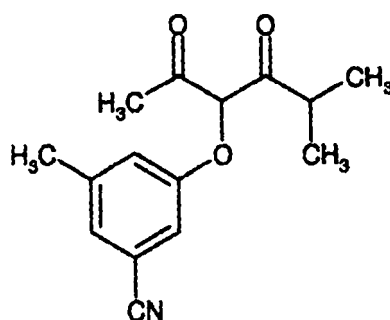
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (m, 6H), 1,49 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,77 (m + s, 4H), 4,07 (m, 1H), 4,19 (t, 2H), 4,52 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH^+] 400.

Microanálisis: Encontrado C, 65,59; H, 7,32; N, 10,42. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$. 0,04 CH_2Cl_2 requiere C, 65,71; H, 7,28; N, 10,43%.

Preparación 91

3-(1-Acetil-3-metil-2-oxobutoxi)-5-metilbenzonitrilo

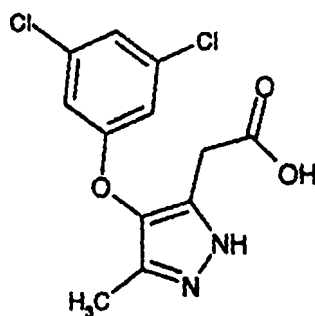


Se añadieron carbonato de cesio (1,50 g, 4,61 mmol) y el fenol de la Preparación 42 (609 mg, 4,61 mmol) a una solución agitada de la dicetona de la Preparación 23 (750 mg, 4,61 mmol) en acetona (23 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 50°C, y la reacción se agitó durante 3 horas. Después de la refrigeración, la mezcla se inactivó con agua (10 ml) y la acetona se retiró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4x25 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (544 mg).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10 (m, 6H), 2,09 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,19 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MNH_4^+] 277.

Preparación 92

Ácido [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1H-pirazol-5-il]acético

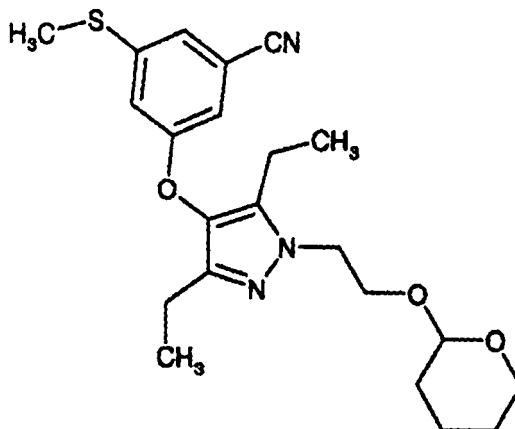
El pirazol del Ejemplo 208 (400 mg, 1,41 mmol) se agitó a 100°C durante 14 horas en ácido clorhídrico concentrado (20 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida, dando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en diclorometano (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (50 ml) y la capa orgánica se separó. Los extractos orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 N (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido amarillo, p.f. 156-158°C.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ = 2,02 (s, 3H), 4,89 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

LRMS (termonebulización): m/z [MH⁺] 303.

Microanálisis: Encontrado C, 47,50; H, 3,50; N, 9,46. C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₃ requiere C, 47,86; H, 3,35; N, 9,30%.

Preparación 93

3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il]oxi)-5-(metilsulfanil)benzonitrilo

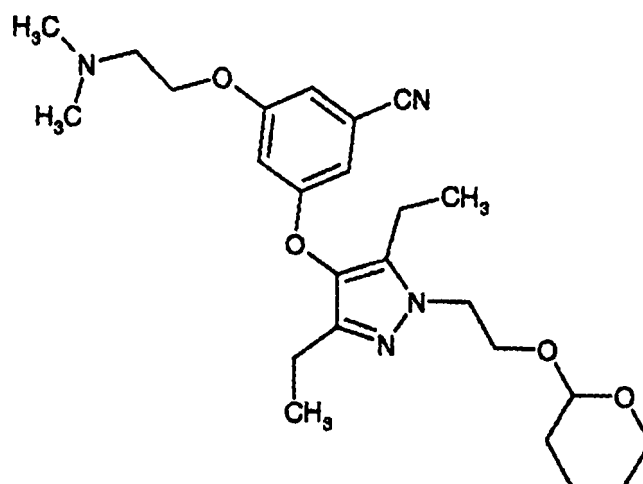
Se añadió tiometóxido sódico (180 mg, 2 mmol) a una solución agitada del fluoruro de arilo de la Preparación 63 (774 mg, 2,00 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas antes de calentarse a 100°C durante 18 horas. Se añadió una segunda porción de tiometóxido sódico (90 mg, 1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 horas más. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con dietiléter (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (97:3, en volumen), proporcionando el compuesto del título (700 mg) en forma de un aceite.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (m, 6H), 1,52 (m, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,59 (q, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,09 (s, 1H).

LRMS (APCI+): m/z [MH⁺] 416.

Preparación 94

3-({3,5-Dietil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-5-[2-(dimetilamino)etoxi]benzonitrilo



A una solución agitada de N,N-dimetiletanolamina (83 μ l, 0,83 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se añadió hidruro sódico (36 mg de una dispersión al 60% en peso en aceite, 0,90 mmol). Después de 10 minutos, se añadió una solución del fluoruro de arilo de la Preparación 63 (291 mg, 0,75 mmol) en dimetilformamida (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa al 10% de carbonato potásico (12 ml) y se extrajo con dietiléter (2x7 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 99:1 a 90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (180 mg) en forma de un aceite.

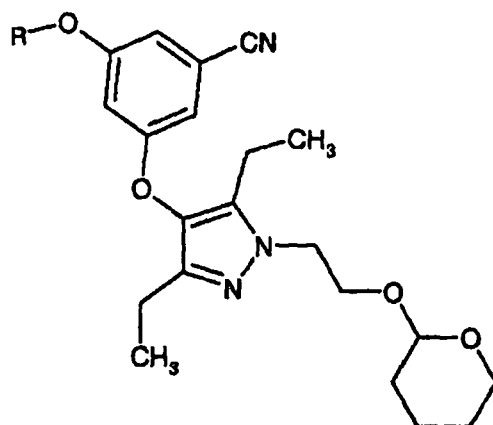
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,47 (s, 6H), 2,55 (q, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 4,52 (m, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,79 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [MH^+] 457.

HRMS: [MH^+] 457,2810. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4$ requiere 457,2810.

Preparaciones 95-97

La preparación de las siguientes Preparaciones presentadas en la tabla, de fórmula general



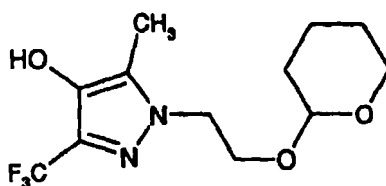
se realizó por un procedimiento similar al de la Preparación 94, usando el alcohol apropiado como material de partida.

Preparación No. (Material de partida, preparación no.)	R	Datos Analíticos
95 (63)	CH ₂ CH ₂ NHMe	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,09 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 2,39 (q, 2H), 2,54 (m, 5H), 3,04 (t, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,52 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,81 (s, 1H) LRMS (electronebulización) : m/z 443 [MH ⁺] HRMS: [MH ⁺] 443,2654 C ₂₄ H ₃₅ N ₄ O ₄ requiere 443,2653
96 (63)	CH ₂ CONH ₂	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (m, 6H), 1,48 (m, 6H), 2,43 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 5,54 (s ancho, 1H), 6,37

5			(s ancho, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,85 (s, 2H). LRMS (electronebulización) : m/z 465 [MH ⁺] HRMS: [MH ⁺] 443,2282. C ₂₃ H ₃₁ N ₄ O ₅ requiere 443,2289.
10			
15	97 (63)	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (m, 6H), 1,50 (m, 6H), 2,41 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,41 20 (s, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,70 (m, 3H), 3,79 (m, 1H), 4,06 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,52 (s, 25 1H), 6,70 (s, 2H), 6,79 (s, 1H) LRMS (electronebulización) : m/z 466 [MH ⁺] HRMS: [MH ⁺] 443,2282. C ₂₄ H ₃₄ N ₃ O ₅ requiere 30 443,2289.
35			

Preparación 98

5-Metil-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ol



A una solución agitada de 1-(2-hidroxietil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-ol (600 mg, 2,86 mmol; Kenkyu Hokoku - Asahi Garasu Kogyo Gijutsu Shoreikai, 1988, 51, 139-49) en diclorometano (10 ml) y acetato de etilo (4 ml), se le añadió ácido paratoluenosulfónico (27 mg, 0,14 mmol) seguido de 3,4-dihidro-2H-pirano (340 μl, 3,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas antes de concentrarse a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (60:40, en volumen), proporcionando el compuesto del título (560 mg) en forma de un sólido blanco.

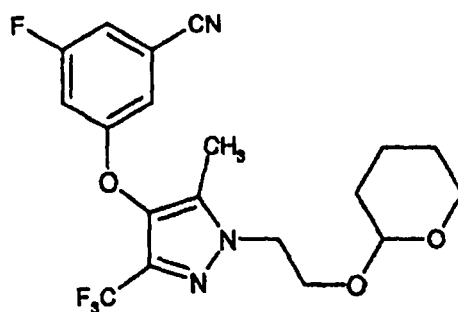
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,60 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,50 (s ancho, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [M-H⁺] 293.

ES 2 283 532 T3

Preparación 99

3-Fluoro-5-[[5-metil-1-[2-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)etil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo



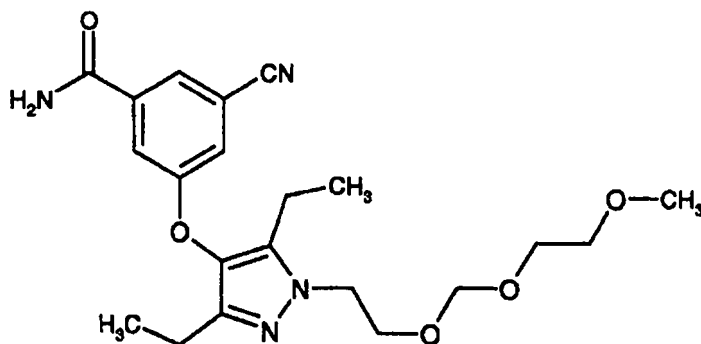
A una solución agitada del pirazol (214 mg, 0,73 mmol) de la Preparación 98 en dimetilformamida (0,7 ml) se le añadió 3,5-difluorobenzonitrilo (304 mg, 2,2 mmol) y carbonato potásico (304 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 7 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadió salmuera (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). El componente orgánico se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (80:20, en volumen), proporcionando el compuesto del título (267 mg) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,61 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,50 (s ancho, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,05 (d, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z [M-H⁺] 412.

Preparación 100

3-Ciano-5-[(3,5-dietil-1-[2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil]-1H-pirazol-4-il]oxi]benzamida

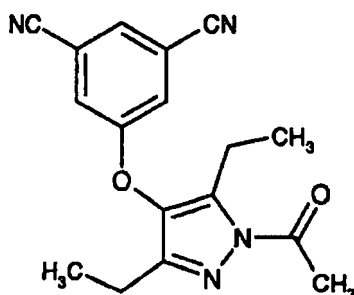


A una solución agitada del pirazol del Ejemplo 261 (193 mg, 0,49 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 M (8,7 μl, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante 24 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, se añadió una segunda porción de solución de hidróxido sódico 2M (8,7 μl, 0,49 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C durante 24 horas. Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 6 M (100 μl) y la mezcla se calentó a 65°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (75 ml), se neutralizó a pH 7 usando solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con diclorometano (2x25 ml). Los componentes orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida, dando una mezcla de producto bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0, 98:2, 96,5:3,5 y después 95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (60 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (m, 6H), 2,40 (q, 2H), 2,55 (q, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,50 (q, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,94 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,64 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).

Preparación 101

5-[(1-Acetil-3,5-diethyl-1H-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo



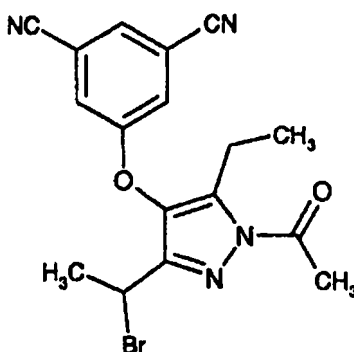
A una solución agitada del pirazol del Ejemplo 122 (3,0 g, 11,3 mmol) en dimetilformamida (45 ml) a 0°C se le añadió cloruro de acetilo (1,2 ml, 17,0 mmol), seguido de hidruro sódico por porciones (678 mg de una dispersión al 60% en peso en aceite, 17,0 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La reacción se inactivó por adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (4 ml) y se concentró a presión reducida, dando un residuo naranja. Este material se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). El componente orgánico se lavó con agua (100 ml) y con salmuera (75 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio antes de concentrarse a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (100:0, 99:1, y después 98:2, en volumen), proporcionando el compuesto del título (2,67 g) en forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (t, 3H), 1,19 (t, 3H), 2,43 (q, 2H), 2,72 (s, 3H), 3,85 (q, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,61 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 331 [M+Na⁺].

Preparación 102

5-[[1-Acetil-3-(1-bromoetil)-5-etil-1H-pirazol-4-il]oxi]isofalonnitrilo



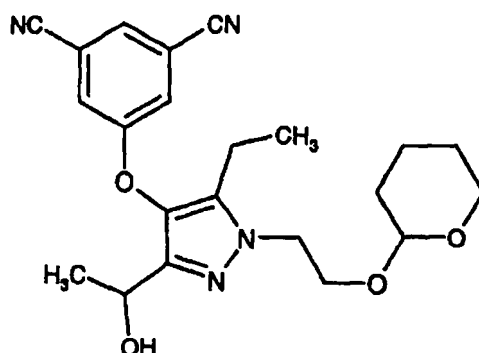
Una solución del pirazol de la Preparación 101 (881 mg, 2,86 mmol) en tetracloruro de carbono (12 ml) se desgasificó haciendo pasar una corriente de nitrógeno a través de la solución durante 20 minutos. Se añadió N-bromosuccinimida (763 mg, 4,28 mmol) seguida de AIBN (30 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 4 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con pentano:acetato de etilo (un gradiente de 100:0 a 67:33, en volumen), proporcionando el compuesto del título (348 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (t, 3H), 2,00 (d, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,95 (q, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,60 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 283 [MH⁺].

Preparación 103

5-({5-Etil-3-(1-hidroxietil)-1-[2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)isofталонitrilo



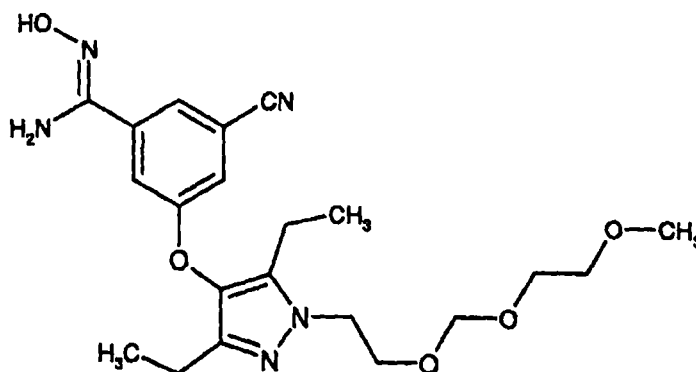
A una solución agitada del pirazol del Ejemplo 263 (197 mg, 0,70 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a 0°C se le añadió 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano (105 µl, 0,70 mmol) seguido de hidruro sódico (31 mg, 0,77 mmol). Después de 15 minutos, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (0,5 ml) y después se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 95:5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (84 mg) en forma de una espuma blanca que revierte a un aceite tras reposo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (t, 3H), 1,45 (d, 3H), 1,65 (m, 6H), 2,59 (q, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,76 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,55 (s, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 411 [MH⁺].

Preparación 104

3-Ciano-5-[(3,5-dietil-1-[2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil]-1H-pirazol-4-il}oxi)-N-hidroxibencenocarboximidamida



A una solución agitada del pirazol del Ejemplo 261 (1,5 g, 3,76 mmol) en etanol (7,5 ml), se le añadió una solución de carbonato sódico (200 mg, 1,88 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (262 mg, 3,76 mmol) en agua (7,5 ml). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (40 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (30 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 96:4, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,13 mg) en forma de un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (m, 6H), 2,42 (q, 2H), 2,58 (q, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,59 (m, 4H), 3,95 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,77 (s ancho, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,49 (m, 2H).

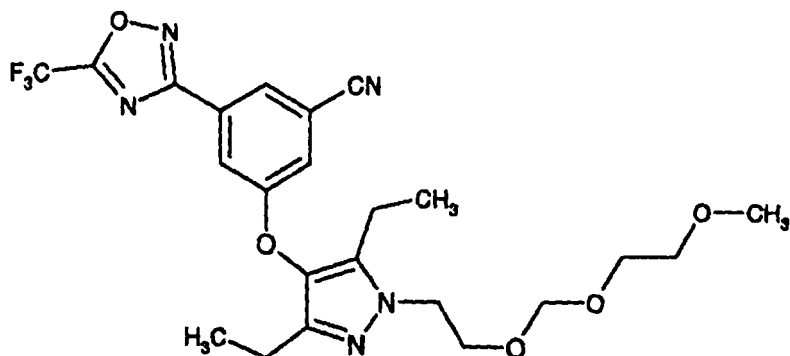
LRMS (electronebulización): m/z 432 [MH⁺].

Microanálisis: Encontrado C, 57,50; H, 6,71; N, 16,01. C₂₁H₂₆N₄O₄+0,4H₂O requiere C, 57,50; H, 6,85; N, 15,96%.

Preparación 105

3-[(3,5-Dietil-1-[2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil]-1H-pirazol-4-il)oxi]-5-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzo-

nitrilo



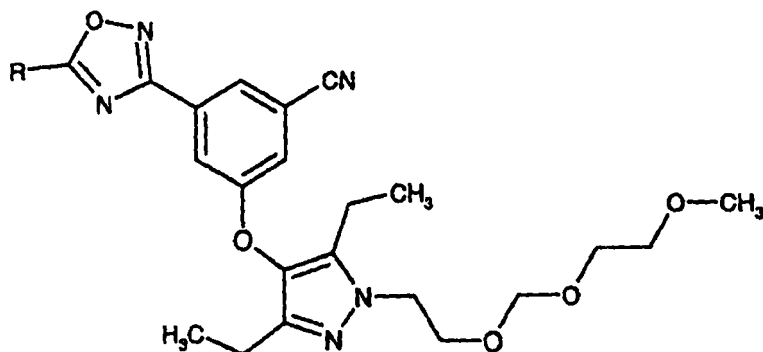
A una solución agitada de la amidoxima de la Preparación 104 (300 mg, 0,70 mmol) en piridina (3 ml), se le añadió anhídrido trifluoroacético (118 μ l, 0,83 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre solución acuosa de HCl 2 M (6 ml) y diclorometano (6 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (un gradiente de 100:0 a 90:10, en volumen), proporcionando el compuesto del título (259 mg) en forma de un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,14 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,59 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,53 (q, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,95 (q, 2H), 4,29 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,04 (s, 1H).

LRMS (APCI): m/z 532 (MH⁺)

Preparaciones 106-108

La preparación de las siguientes Preparaciones presentadas en la tabla, de fórmula general

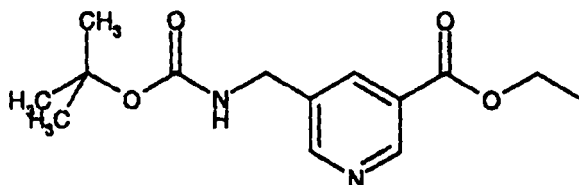


se realizó por un procedimiento similar al de la Preparación 105, usando el cloruro de ácido apropiado como agente de acilación en lugar de anhídrido trifluoroacético.

Preparación No.	R	Datos Analíticos
106	Me	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,14 (m, 6H), 2,46 (q, 2H), 2,59 (q, 2H), 2,67 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,55 (q, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,95 (q, 2H), 4,22 (q, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). LRMS (electronebulización): m/z 478 [M+Na ⁺] Microanálisis: Encontrado C, 59,91; H, 6,27; N, 15,38. C ₂₃ H ₂₉ N ₅ O ₅ +0,3H ₂ O requiere C, 59,94; H, 6,475; N, 15,19%.
107	Et	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,14 (m, 6H), 1,44 (t, 3H), 2,42 (q, 2H), 2,48 (q, 2H), 2,98 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,53 (q, 2H), 3,59 (q, 2H), 3,95 (q, 2H), 4,20 (q, 2H), 4,48 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). LRMS (electronebulización): m/z 492 (M+Na ⁺)
108	ⁱ Pr	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (m, 6H), 1,49 (d, 6H), 2,44 (q, 2H), 2,49 (q, 2H), 3,30 (sept, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,02 (m, 1H). LRMS (electronebulización): m/z 506

		(M+Na ⁺). Microanálisis: Encontrado C, 61,87; H, 6,76; N, 14,62. C ₂₅ H ₃₃ N ₅ O ₅ requiere C, 62,10; H, 6,88; N, 14,48%.
--	--	--

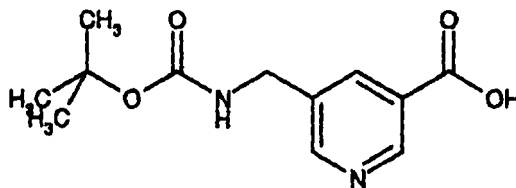
Preparación 109

5-[[*(terc*-Butoxicarbonil)amino]metil]nicotinato de etilo

A una solución agitada de 5-cianonicotinato de etilo (3,0 g, 17,0 mmol; Annalen Der Chemie, 1959, 621, 106-136) en etanol (200 ml), se le añadió ácido clorhídrico concentrado (3,4 ml) seguido de paladio al 5% sobre carbono (300 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (344,737 kPa) durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Arbocel® y se concentró a presión reducida. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,880 (un gradiente de 95:5:0,5 a 85:5:1,5, en volumen), proporcionando la amina intermedia (2,1 g) en forma de un sólido aceitoso amarillo. Este material (2,1 g, 11,7 mmol) se suspendió en diclorometano (22 ml), a lo que se añadió trietilamina (1,8 ml, 13,0 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,84 g, 13 mmol). Después de 48 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). El componente orgánico se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida antes de purificarse por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (un gradiente de 100:0:0 a 95:5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (2,0 g) en forma de un aceite amarillo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (m, 12H), 4,42 (m, 4H), 8,22 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,12 (s, 1H).LRMS (APCI): m/z 279 (M-H⁺)

Preparación 110

Ácido 5-[[*(terc*-butoxicarbonil)amino]metil]nicotínico

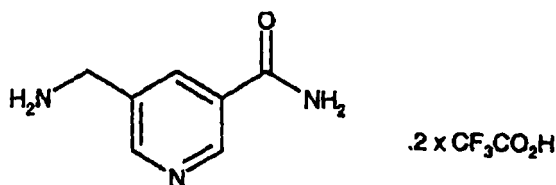
A una solución agitada del éster de la Preparación 109 (2,00 g, 7,10 mmol) en una solución acuosa de hidróxido sódico 1M (15 ml, 15 mmol) se le añadió metanol (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual el metanol se retiró a presión reducida. La solución acuosa se lavó con dietiléter (2x25 ml), se enfrió a 0°C y se neutralizó a pH 7 por la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (7,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida, dando un aceite amarillo (1,5 g).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,37 (s, 9H), 4,16 (d, 2H), 7,51 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).LRMS (APCI): m/z 251 (M-H⁺).

ES 2 283 532 T3

Preparación 111

5-(Aminometil)nicotinamida



A una solución agitada del ácido de la Preparación 110 (770 mg, 3,10 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se le añadió carbonildiimidazol (600 mg, 3,70 mmol). Después de 10 minutos, se añadió amoníaco 0,880 (1 ml). Después de una hora más, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (un gradiente de 95:5:0,5 a 80:20:1, en volumen), proporcionando el intermedio boc-prottegido. A una solución agitada de este material en diclorometano (20 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (6 ml). Después de 18 horas, se añadió una segunda porción de ácido trifluoroacético (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se concentró a presión reducida, dando un residuo aceitoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (100:0:0, después 90:10:1 y después 80:20:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (650 mg) en forma de un aceite amarillo.

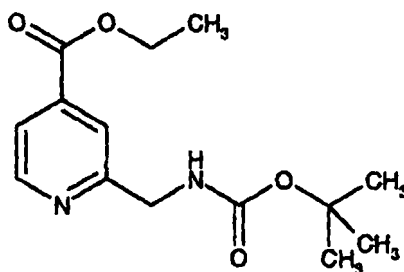
^1H RMN (400 MHz, CD_3SO): δ = 4,11 (s, 2H), 7,5 (s ancho), 7,59 (s ancho), 8,14 (s ancho), 8,31 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,90 (m, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 152 (MH^+)

HRMS: [MH^+] 152,0819. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$ requiere 152,0818.

Preparación 112

2-[[[(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]isonicotinato de etilo



A una solución agitada de 2-cianoisonicotinato de etilo (2,00 g, 11,0 mmol, J. Med. Chem., 1976, 19, 483) en etanol (20 ml) se le añadió solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (7,5 ml) seguida de paladio al 5% sobre carbono (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (413,685 kPa) durante 48 horas. La mezcla se filtró a través de arbocel y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó por medio de destilación azeotrópica usando tolueno a presión reducida. A una solución agitada del residuo (3,00 g) en diclorometano (22 ml), se le añadió trietilamina (4,6 ml, 33 mmol) seguida de dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,62 g, 12,0 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). El componente orgánico se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida, dando a sólido aceitoso pardo. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:-amoníaco 0,88 (98:2:0,2 y después 97:3:0,3, en volumen), proporcionando el compuesto del título (2,20 g) en forma de un aceite amarillo.

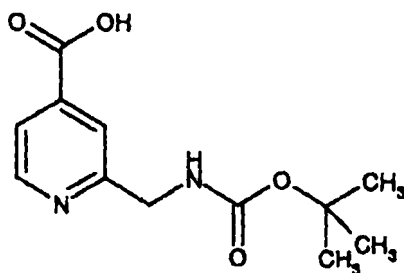
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,38 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 4,38 (q, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,50 (s ancho, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,65 (d, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 281 (MH^+).

ES 2 283 532 T3

Preparación 113

Ácido 2-[[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]metil]isonicotínico



A una solución agitada del éster de la Preparación 112 (1,50 g, 5,35 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (10 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se neutralizó por la adición de solución acuosa de ácido clorhídrico 2 M (5 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (80:20:1, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,30 g) en forma de una espuma amarilla.

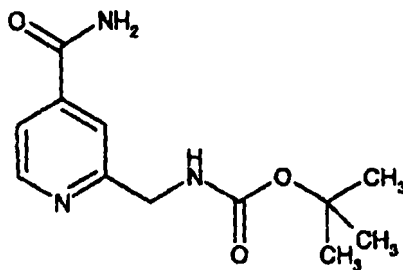
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ = 1,43 (s, 9H), 4,36, (s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,47 (m, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 251 ($\text{M}-\text{H}^+$)

HRMS: $[\text{MH}^+]$ 253,1179. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere 253,1183.

Preparación 114

[4-(Aminocarbonil)-2-piridinil]metilcarbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada del ácido de la Preparación 113 (1,3 g, 5,20 mmol) en dimetilformamida (10 ml), se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (950 mg, 6,20 mmol) seguido de sal clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,20 g, 6,20 mmol). Después de 1 hora, se añadió amoníaco 0,880 (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se secó por destilación azeotrópica usando tolueno a presión reducida, dando un semisólido amarillo. La mezcla de producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol:amoníaco 0,88 (95:5:0,5, en volumen), proporcionando el compuesto del título (1,1 g) en forma de un aceite transparente que cristalizó tras reposo. Este material se purificó adicionalmente por trituración con dietiléter (10 ml), dando una muestra del producto deseado (1,0 g) en forma de polvo blanco.

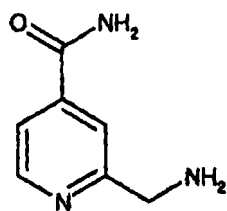
^1H RMN (400 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,39 (s, 9H), 4,25 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,66 (s ancho, 2H), 8,21 (s ancho, 1H), 8,59 (d, 1H).

LRMS (electronebulización): m/z 250 ($\text{M}-\text{H}^+$)

Microanálisis: Encontrado C, 57,26; H, 6,86; N, 16,65. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ requiere C, 57,36; H, 6,82; N, 16,72%.

Preparación 115

2-(Aminometil)isonicotinamida



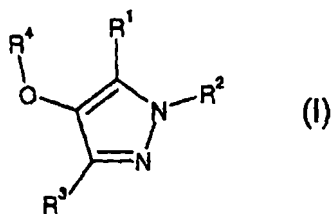
A una solución agitada de la piridina de la Preparación 114 (1,00 g, 3,98 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de intercambio iónico en Dowex 50-X8-200 eluyendo con agua seguida de amoníaco 0,88:metanol:agua (5:5:90, en volumen), proporcionando el compuesto del título (265 mg) en forma de un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, D6-DMSO): δ = 2,1 (s ancho, 1H), 3,4 (s ancho, 1H), 3,85 (2H, s), 7,57 (m, 1H), 7,60 (s ancho, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 8,59 (m, 1H).

LRMS (APCI): m/z 152 (MH^+).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, o -OR⁷, estando dichos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con halo, -CN, -OR¹⁰, S(O)_xR¹⁰, -CO₂R¹⁰, -CONR⁵R¹⁰, -OCONR⁵R¹⁰, -NR⁵CO₂R¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR⁵COR¹⁰, -SO₂NR⁵R¹⁰, -NR⁵CONR⁵R¹⁰, -NR⁵SO₂R¹⁰ o R¹⁰; y

R² es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆ o R⁹, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, -OR⁵, OR¹², -CN, -CO₂R⁷, -OCONR⁵R⁵, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹², -NR⁵COR⁵, -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹², -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -R⁸ o R⁹;

o, R¹ y R², cuando se toman conjuntamente, representan alquileo C₃-C₄ lineal, opcionalmente sustituido con oxo, estando un grupo metileno de dicho alquileo C₃-C₄ reemplazado por un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno, estando opcionalmente sustituido dicho átomo de nitrógeno con R¹⁰;

R³ es H, alquilo C₁-C₆, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, -CN, -OR⁵, -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -OCONR⁵R⁵, -NR⁵CO₂R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵COR⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, R⁸ o R⁹;

R⁴ es fenilo opcionalmente sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, -CONR⁵R⁵, OR¹³, SO_xR⁶, O-(alquileo C₁-C₆)-CONR⁵R⁵, O-(alquileo C₁-C₆)-NR⁵R⁵ o O-(alquileo C₁-C₆)-OR⁶; o naftilo

cada R⁵ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇ o, cuando dos grupos R⁵ están unidos al mismo átomo de nitrógeno, estos dos grupos, tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, representan azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o morfolinilo, estando dichos azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

cada R⁶ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁷ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁸ es un grupo heterocíclico aromático de cinco o seis miembros que contiene (i) de 1 a 4 heteroátomos de nitrógeno o (ii) 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o azufre o (iii) 1 ó 2 heteroátomos de oxígeno o azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con halo, oxo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquileo C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇;

R⁹ es un grupo heterocíclico de cuatro a siete miembros, saturado o parcialmente insaturado, que contiene (i) 1 ó 2 heteroátomos de nitrógeno o (ii) 1 heteroátomo de nitrógeno y 1 heteroátomo de oxígeno o 1 de azufre o (iii) 1 heteroátomo de oxígeno o azufre, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquileo C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN;

R¹⁰ es H, R⁸, R⁹, R¹³, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o -(alquil C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇), estando dichos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con -OR⁵, -OR¹³, R⁸, R⁹, R¹³ o -COR¹³;

R¹¹ es H, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, estando dichos alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituidos con -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -CONR⁵R⁵, R⁸ o R⁹;

R¹² es alquilo C₁-C₆ sustituido con R⁸, R⁹, -OR⁵, -CONR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵ o -NR⁵R⁵;

ES 2 283 532 T3

R¹³ es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, haloalquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇; y

x es 0, 1 ó 2.

5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹, cuando se toma por separado, es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o -OR⁷, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halo, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹, -NR⁵COR¹⁰, o R¹⁰.

10

3. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R², cuando se toma por separado, es H, alquilo C₁-C₆, alquienilo C₃-C₆ o R⁹, estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR³, OR¹², -CN, -CO₂R⁷, -CONR⁵R⁵, -C(=NR⁵)NR⁵OR⁵, -CONR⁵NR⁵R⁵, -NR⁶R⁶, -NR⁵R¹², -NR⁵COR⁸, -NR⁵COR¹², -NR⁵CO₂R⁵, R⁸ o R⁹.

15

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ y R², cuando se toman conjuntamente, representan propileno lineal, reemplazándose un grupo metileno por un átomo de oxígeno, o butileno lineal, reemplazándose un grupo metileno por un átomo de nitrógeno, estando dichos propileno y butileno opcionalmente sustituidos con oxo y estando dicho átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido con R¹⁰.

20

5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R³ es H o alquilo C₁-C₆.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁴ es fenilo sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, alcoxi C₁-C₆, -CONR⁵R⁵, OR¹³, SO_xR⁶, O-(alquilenos C₁-C₆)-CONR⁵R⁵, O-(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵ o O-(alquilenos C₁-C₆)-OR⁶.

25

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R⁴ es fenilo sustituido con R⁸, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alcoxi C₁-C₆.

30

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R⁴ es fenilo sustituido con halo, -CN o alquilo C₁-C₆.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁸ es pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, furanilo, tienilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoro(alquilo C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇.

35

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con halo, -CN, -COR⁵, -CONR⁵R⁵, -SO₂NR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -(alquilenos C₁-C₆)-NR⁵R⁵, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo C₃-C₇.

40

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R⁸ es imidazolilo, pirazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con -OR⁵, -NR⁵R⁵ o alquilo C₁-C₆.

45

12. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R⁹ es azetidino, tetrahidropirrolilo, piperidinilo, azepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, oxepinilo, morfolinilo, piperazinilo o diazepinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilenos C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

50

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R⁹ es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilenos C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con halo, -OR⁵, -NR⁵R⁵, -NR⁵COR⁵, -NR⁵COOR⁵, -NR⁵CONR⁵R⁵, -NR⁵SO₂R⁵ o -CN.

55

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R⁹ es azetidino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo o morfolinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, -SO₂R⁵, -CONR⁵R⁵, -COOR⁵, -CO-(alquilenos C₁-C₆)-OR⁵ o -COR⁵ y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono que no es adyacente a un heteroátomo con -OR⁵ o -NR⁵COR⁵.

60

15. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R¹⁰ es H, R⁸, R⁹, R¹³, alquilo C₁-C₆ o -(alquilo C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇), estando dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con -OR⁵, -OR¹³, R⁸, R⁹, R¹³ o -COR¹³.

65

ES 2 283 532 T3

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R^{10} es H, R^8 , R^9 , R^{13} , alquilo C_1-C_6 o -(alquil C_1-C_6)-(cicloalquilo C_3-C_7), estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$ o R^{13} .

17. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R^{11} es H o alquilo C_1-C_6 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$, $-NR^5R^5$, $-NR^5COR^5$, $-CONR^5R^5$, R^8 o R^9 .

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que R^{11} es H o alquilo C_1-C_6 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con $-OR^5$ o $-NR^5COR^5$.

19. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R^{12} es alquilo C_1-C_4 sustituido con R^8 , R^9 , $-OR^5$, $-CONR^5R^5$, $-NR^5COR^5$ o $-NR^5R^5$.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que R^{12} es alquilo C_1-C_4 sustituido con R^9 , $-OR^5$, $-NR^5COR^5$ o $-NR^5R^5$.

21. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que R^{13} es fenilo sustituido con halo, $-CN$, $-COR^5$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-NR^5SO_2R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^5$, -(alquilenos C_1-C_6)- $-NR^5R^5$, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo C_3-C_7 .

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en el que R^{13} es fenilo sustituido con halo, $-CN$, $-CONR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$ o $-OR^5$.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es

2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;

2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;

4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol;

[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]acetonitrilo;

5-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]metil}-1*H*-pirazol-3-ol;

6-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]metil}-2-metil-4(3*H*)-pirimidinona;

2-amino-6-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]metil}-4-(3*H*)-pirimidinona;

2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-hidroxietanimidamida;

[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]acetato de metilo;

2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;

2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]acetohidrazida;

5-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona;

2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etilamina;

3-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]metil}-1,2,4-oxadiazol-5-ol;

5-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]metil}-1,3,4-oxadiazol-2-amina;

N-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-2-metoxiacetamida;

N-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-2-piridinocarboxamida;

N-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-2-pirazinocarboxamida;

3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;

4-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-3,5-dimetilbenzonitrilo;

3-cloro-4-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;

5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-2-fluorbenzonitrilo;

ES 2 283 532 T3

- 2-[4-(4-clorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[4-(3-clorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 5 2-[4-(2-clorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[4-(2,6-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 10 2-[4-(2,3-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[4-(2,4-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[3,5-dietil-4-(2-fluorofenoxi)-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 15 2-[3,5-dietil-4-(3-fluorofenoxi)-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[4-(3,5-dimetilfenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[3,5-dietil-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 20 2-[4-(2,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[4-(2,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 25 2-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[4-(2,6-difluorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 2-[4-(2,5-difluorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 30 2-[4-(3,5-difluorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
- 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol;
- 35 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1-(metoximetil)-1*H*-pirazol;
- 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1-metil-1*H*-pirazol;
- 4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol;
- 40 4-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil} morfolina;
- N*-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-*N*-(2-metoxietil)amina;
- 45 1-(1-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-4-piperidinil)etanona;
- N*-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-*N,N*-dimetilamina;
- N*-[2-({2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil} amino)etil]acetamida;
- 50 *N*-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-*N*-metilamina;
- N*-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-*N*-(tetrahidro-2-furanilmetil)amina;
- 55 3-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil} morfolina;
- 1-(3-azetidil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol;
- 7-(3,5-diclorofenoxi)-6-etil-2,3-dihidropirazolo[5,1-*b*][1,3]oxazol;
- 60 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol;
- 1-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]-2-propanol;
- 65 2-{2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etoxi}etanamina;
- 4-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]etil} morfolina;

ES 2 283 532 T3

4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-5-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1*H*-pirazol;
 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-5-metoxi-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
 5 1-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-1*H*-1,2,4-triazol;
 3-[(3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
 10 3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;
 2-[4-(3-cianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
 [4-(3-cianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]acetato de etilo;
 15 1-alil-4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol;
N-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-*N*-(4-metoxibencil)amina;
N-(ciclopropilmetil)[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metanamina;
 20 [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]-*N,N*-dimetilmetanamina;
 [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-metilmetanamina;
 25 1-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-4-metilpiperazina;
 1-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-4-piperidinocarboxamida;
 30 *N*-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-2-metoxietanamina;
 1-acetil-4-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}piperazina;
N-[2-({[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)etil]acetamida;
 35 *N*-(1-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-4-piperidinil)acetamida;
 1-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-4-metoxipiperidina;
 40 3-cloro-5-[(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
 3-{[5-(aminometil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-clorobenzonitrilo;
 3-cloro-5-{[3-metil-5-(1-piperazinilmetil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;
 45 3-cloro-5-[(5-{[(4-cianobencil)amino]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
 3-cloro-5-[(3-metil-5-{[4-(metilsulfonyl)-1-piperazinil]metil}-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
 3-cloro-5-[(5-{[4-(metoxiacetil)-1-piperazinil]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
 50 4-{[4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-1-piperazinocarboxilato de metilo;
 4-[(1-{[4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)metil]bencenosulfonamida;
 55 4-(3,5-diclorofenoxi)-5-(metoximetil)-3-metil-1*H*-pirazol;
 3-*tert*-butil-4-(3,5-diclorofenoxi)-5-metil-1*H*-pirazol;
 4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-5-metil-1*H*-pirazol;
 60 4-ciano-*N*-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}benzamidă;
 3-ciano-*N*-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}benzamidă;
 65 *N*-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-*N*-(3-piridinilmetil)amina;
 3-({5-[4-acetil-1-piperazinil]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi}-5-clorobenzonitrilo;

ES 2 283 532 T3

- 3-cloro-5-[(5-{[(4-cianobencil)(metil)amino]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(5-{[(4-cianobencil)(2-hidroxietyl)amino]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
- 5 3-cloro-5-({3-metil-5-[(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
- 2-(4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-5-{[(3-piridinilmetil)-amino]metil}-1*H*-pirazol-1-il)etanol;
- 5-[(3-isopropil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo;
- 10 5-{[1-(2-hidroxietyl)-3-isopropil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
- 3-(3,5-diclorofenoxi)-2-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-4(5*H*)-ona;
- 15 3-(3,5-diclorofenoxi)-2-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina;
- 3-(3,5-diclorofenoxi)-2-etil-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina;
- 4-[(3-(3,5-diclorofenoxi)-2-etil-6,7-dihidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-5-(4*H*)-il)metil]benzonitrilo;
- 20 3-(3,5-diclorofenoxi)-2-etil-5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina;
- [1-(2-aminoetyl)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-5-il]metanol;
- 25 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-5-(etoximetil)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilamina;
- 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-5-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1*H*-pirazol-1-il]etilamina;
- N*-{[1-(2-aminoetyl)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-*N*-(4-metoxibencil)amina;
- 30 4-[(1-(2-aminoetyl)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-5-il)metil]amino)metil]benzonitrilo;
- 2-[5-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilamina;
- 35 *N*-[2-({[1-(2-aminoetyl)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-5-il]metil]amino)etil]acetamida;
- bromhidrato de [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metanamina;
- N*-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}-*N*-(4-fluorobencil)amina;
- 40 4-[(1-(4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]amino)metil]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
- 45 3-cloro-5-[(5-{[(4-cianobencil)amino]metil}-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-{[1-(2-hidroxietyl)-3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;
- 3-cloro-5-{[5-{[(4-cianobencil)amino]metil}-1-(2-hidroxietyl)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;
- 50 4-[(1-(4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]amino)metil]benzamida;
- 3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-fluorobenzonitrilo;
- 55 3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;
- 5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
- 3-cloro-5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;
- 60 3-[(3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]5-fluorobenzonitrilo;
- 5-[3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo;
- 65 3-[(3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]-5-metilbenzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;

ES 2 283 532 T3

- 3-{{1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il}oxi}-5-metilbenzonitrilo;
- 3-{{1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il}oxi}-5-clorobenzonitrilo;
- 5 5-{{1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il}oxi}isofalonnitrilo;
- 3-{{1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il}oxi}-5-fluorobenzonitrilo;
- 10 5-[(3-ciclopropil-5-etil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo;
- 5-[(3-*terc*-butil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo;
- 5-[(5-etil-3-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo;
- 15 4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1-(1-metil-3-azetidil)-1*H*-pirazol;
- 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilamina;
- 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-5-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilamina;
- 20 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-5-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-5-(etoximetil)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 25 2-[5-(bromometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 2-[5-(aminometil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 2-[5-[(4-acetil-1-piperazinil)metil]-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 30 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-5-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1*H*-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 2-[5-({[2-(acetilamino)etil]amino}metil)-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 35 2-(4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-5-{{(4-metoxibencil)amino}-metil}-1*H*-pirazol-1-il)etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 2-[5-{{(4-cianobencil)amino}metil}-4-(3,5-diclorofenoxi)-3-etil-1*H*-pirazol-1-il]etilcarbamato de *terc*-butilo;
- 40 3-{{5-(bromometil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il}oxi}-5-clorobenzonitrilo;
- 3-[(3,5-dietil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;
- 3-{{3,5-dietil-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il}oxi}benzonitrilo;
- 45 3-({5-[2-(benciloxi)etil]-3-etil-1*H*-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzonitrilo;
- 3-{{3-etil-5-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il}oxi}-5-fluorobenzonitrilo;
- 3-({5-[2-(4-cianofenoxi)etil]-3-etil-1*H*-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzonitrilo;
- 50 3-[(3-etil-5-{2-[(2-metil-3-piridinil)oxi]etil}-1*H*-pirazol-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo;
- 3-({3-etil-5-[2-(3-piridiniloxi)etil]-1*H*-pirazol-4-il}oxi)-5-fluorobenzonitrilo;
- 55 3-[(5-{2-[(2-amino-3-piridinil)oxi]etil}-3-etil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]-5-fluorobenzonitrilo;
- 5-({5-[2-(benciloxi)etil]-3-etil-1*H*-pirazol-4-il}oxi)isofalonnitrilo;
- 5-{{3-etil-5-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il}oxi}isofalonnitrilo;
- 60 3-{{5-(aminometil)-1-(2-hidroxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il}oxi}-5-clorobenzonitrilo;
- 5-[(1-alil-3-*terc*-butil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo;
- 65 5-{{3-*terc*-butil-1-(2-hidroxietil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}oxi}isofalonnitrilo;
- 5-{{1-(2-aminoetil)-3-*terc*-butil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il}oxi}isofalonnitrilo;

ES 2 283 532 T3

- 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo;
 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(4-oxo-1(4*H*)-piridinil)benzonitrilo;
 5 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo;
 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo;
 10 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-fluorobenzamida;
 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida;
 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(2-oxo-1(2*H*)-piridinil)benzamida;
 15 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(6-oxo-1(6*H*)-piridazinil)benzamida;
 3-{{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(2,3-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirazol-1-il)benzamida;
 20 5-{{[3-ciclopropil-5-etil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 5-{{[5-ciclopropil-3-etil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 5-{{[5-etil-1-(2-hidroxietyl)-3-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 25 5-{{[3-etil-1-(2-hidroxietyl)-5-isopropil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 carbamato de 2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil;
N-{2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}sulfamida;
 30 *N*-{2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil}-2-metoxiacetamida;
 5-{{[1-(3-azetidil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 35 5-{{[3,5-dietil-1-(3-hidroxiopropil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 5-{{[3,5-dietil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 5-{{[3,5-dietil-1-(2-metoxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 40 5-{{[1-(3-aminopropil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 [4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]acetato de metilo;
 45 2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]acetamida;
 5-{{[3,5-dietil-1-(hidroximetil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 3-{{[4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)metil]benzamida;
 50 4-{{[4-(3-ciano-5-fluorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)metil]benzamida;
 4-{{[4-(3,5-dicianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)metil]benzamida;
 55 3-{{[4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)metil]benzamida;
 4-{{[4-(3-ciano-5-metilfenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)metil]benzamida;
 4-{{[4-(3-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)metil]benzamida;
 60 5-{{[3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 5-{{[3,5-diciclopropil-1-(2-hidroxietyl)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 65 5-{{[1-(2-aminoetil)-3,5-diciclopropil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;
 3-{{[3-ciclopropil-1-(2-hidroxietyl)-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;

ES 2 283 532 T3

3-{[5-ciclopropil-1-(2-hidroxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;
 3-[3-ciclopropil-1-(2-aminoetil)-5-metil-1*H*-pirazol-4-iloxi]-5-metil-benzonitrilo;
 5 3-[(3-ciclopropil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]-5-metilbenzonitrilo;
 3-{[1-(3-aminopropil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;
 10 3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-4-metoxibenzonitrilo;
 2-[3,5-dietil-4-(1-naftiloxi)-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
 2-[3,5-dietil-4-(2-naftiloxi)-1*H*-pirazol-1-il]etanol;
 15 2-{4-[3,5-di(1*H*-pirazol-1-il)fenoxi]-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il}etanol;
 2-{3,5-dietil-4-[3-fluoro-5-(1*H*-pirazol-1-il)fenoxi]-1*H*-pirazol-1-il}etanol;
 3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metoxibenzonitrilo;
 20 2-[4-(3,5-difluorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etilamina;
 3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-fluorobenzamida;
 25 3-[(3-isopropil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]-5-metilbenzonitrilo;
 3-{[1-(2-aminoetil)-3-isopropil-5-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;
 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]-*N*-(2-piridinilmetil)acetamida;
 30 [4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]acetonitrilo;
 1-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]acetil}piperidina;
 35 (3*R*)-1-{[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]acetil}-3-piperidinol;
N-(2,4-diclorobencil)-2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;
 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(6-metil-2-piridinil)acetamida;
 40 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-[4-(trifluorometil)bencil]acetamida;
N-(3-clorobencil)-2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]acetamida;
 45 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-[2-(trifluorometil)bencil]acetamida;
 2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-(4-fluorobencil)acetamida;
N-bencil-2-[4-(3,5-diclorofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]-*N*-metilacetamida;
 50 3-cloro-5-{[5-{[(2-clorobencil)amino]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
 3-({5-{[bencilamino]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il}oxi)-5-clorobenzonitrilo;
 55 3-[(5-{[bencil(metil)amino]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]-5-clorobenzonitrilo;
 3-cloro-5-{[5-{[(5-cloro-2-piridinil)metil]amino}metil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;
 3-cloro-5-{[3-metil-5-{[(4-piridinilmetil)amino]metil}-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
 60 3-cloro-5-{[3-metil-5-{[(4-metilbencil)amino]metil}-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
 3-cloro-5-{[5-{[(3-metoxipropil)amino]metil}-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
 65 4-[2-({[4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil}amino)etil]bencenosulfonamida;
 3-cloro-5-{[3-metil-5-{[(1*S*)-1-feniletil]amino}metil]-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;

ES 2 283 532 T3

- 3-cloro-5-[(5-[[4-clorobencil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(3-metil-5-[[metil(2-feniletil)amino]metil]-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 5 3-cloro-5-[(3-metil-5-[(1*H*-pirazol-3-ilamino)metil]-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- N*-[2-[(4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il]metil]amino]etil]acetamida;
- 3-cloro-5-[(5-[[3-clorobencil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 10 3-cloro-5-[(5-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]amino]-metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(3-metil-5-[(6-metil-2-piridinil)amino]metil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 15 3-cloro-5-[(5-[[4-idroxi-6-metil-2-pirimidinil]amino]-metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(5-[[4-fluorobencil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(5-[[1*R*]-2-idroxi-1-feniletil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 20 3-[(5-[(bencilamino)metil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi)-5-clorobenzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(5-[[3-metoxibencil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 25 3-cloro-5-[(3-metil-5-[(4-(trifluorometil)bencil]amino)-metil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(5-[[1*R*]-1-(idroximetil)-2-metilpropil]amino]-metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(5-[[2-metoxibencil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 30 3-cloro-5-[(3-metil-5-[(2-(2-tienil)etil]amino]metil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(3-metil-5-[(3-piridinilmetil]amino]metil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 35 3-cloro-5-[(3-metil-5-[(2-(trifluorometil)bencil]amino)-metil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(5-[[2,4-diclorobencil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(3-metil-5-[(2-piridinilmetil]amino]metil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 40 3-cloro-5-[(5-[[3,4-diclorobencil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-cloro-5-[(3-metil-5-[(3-fenilpropil]amino]metil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 45 3-cloro-5-[(5-[[4-metoxibencil]amino]metil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;
- 3-[[3,5-dietil-1-(2-idroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-(metilsulfanil)benzonitrilo;
- 3-[[3,5-dietil-1-(2-idroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-(metilsulfinil)benzonitrilo;
- 50 3-[[3,5-dietil-1-(2-idroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-(metilsulfonil)benzonitrilo;
- 3-[[3,5-dietil-1-(2-idroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-[2-(dimetilamino)etoxi]benzonitrilo;
- 55 3-[[3,5-dietil-1-(2-idroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-[2-(metilamino)etoxi]benzonitrilo;
- 2-(3-ciano-5-[[3,5-dietil-1-(2-idroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]fenoxi)acetamida;
- 3-[[3,5-dietil-1-(2-idroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-(2-metoxietoxi)benzonitrilo;
- 60 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-metoxibenzonitrilo;
- 3-[[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi]-5-(1*H*-pirazol-1-il)benzonitrilo;
- 65 3,5-diclorofenil-3-metil-5-[(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-1*H*-pirazol-4-il éter;
- 3-fluoro-5-[[1-(2-idroxietil)-5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrilo;

ES 2 283 532 T3

5-[(3,5-dietil-1-{2-[(2-metoxietoxi)metoxi]etil}-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo;

3-ciano-5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzamida;

5-5-{[5-etil-3-(1-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-isofalonnitrilo;

5-5-{[5-etil-3-(1-hidroxietil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;

3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;

3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;

3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;

3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzonitrilo;

5-[(4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]amino)metil]nicotinamida;

2-[(4-(3-cloro-5-cianofenoxi)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil]amino)metil]isonicotinamida;

2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etil-fosfato de di(*terc*-butilo);

fosfato diácido de 2-[4-(3,5-dicianofenoxi)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il]etilo;

sal sulfato de 5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;

5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;

sal tosilato de 5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;

sal mesilato de 5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;

sal bis-mesilato de 3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;

sal fosfato de 3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;

sal tartrato de 3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo (L);

sal succinato de 3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;

sal citrato 3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo (L);

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, que es

3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-fluorobenzonitrilo;

3-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;

5-5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;

3-cloro-5-{[3,5-dietil-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazol-4-il]oxi}benzonitrilo;

5-[(3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]isofalonnitrilo;

3-[(3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]-5-metilbenzonitrilo;

3-cloro-5-[(3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il)oxi]benzonitrilo;

3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-metilbenzonitrilo;

3-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}-5-clorobenzonitrilo;

5-5-{[1-(2-aminoetil)-3,5-dietil-1*H*-pirazol-4-il]oxi}isofalonnitrilo;

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , -O-alquilo C_1-C_6 , -O-cicloalquilo C_3-C_7 , estando dicho alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con R^{15} ;

R^2 es H, alquilo C_1-C_3 , propenilo o R^{15} unido a C, estando dicho alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₂NH₂, -CN, -CO₂CH₃, -CONH₂, -C(=NH)NH₂, -CONHNH₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHCH₂CH₂NHCOCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -NHCH₂R¹⁵, -NHCOR¹⁵, -NHCOCH₂OCH₃ o R^{15} ;

R^3 es alquilo C_1-C_6 ;

R^4 es fenilo opcionalmente sustituido con halo, -CN, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alcoxi C_1-C_6 ; y

R^{15} es azetidino, tetrahydrofurano, morfolino, piperazino, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con -OH, -NH₂, oxo o alquilo C_1-C_6 o -CO(alquilo C_1-C_6).

26. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

27. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

28. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, para uso como un medicamento.

29. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, para uso como un inhibidor o modulador de la transcriptasa inversa.

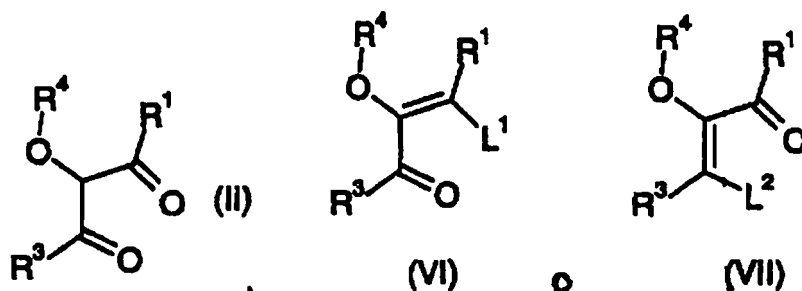
30. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, para uso en el tratamiento de una infección por VIH o por un retrovirus relacionado genéticamente, o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA).

31. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, para la fabricación de un medicamento que tiene actividad inhibidora o moduladora de la transcriptasa inversa.

32. El uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26 ó 27, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VIH o por un retrovirus relacionado genéticamente, o del síndrome de inmunodeficiencia adquirida resultante (SIDA).

33. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, que comprende:

(A) excepto cuando R^1 o R^3 es halo, -OR⁷ o -CN, la condensación de un compuesto de fórmula (II), (VI) o (VII)



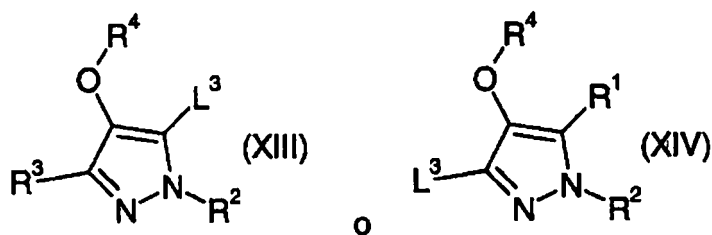
en las que L^1 y L^2 , respectivamente, son cada uno grupos salientes adecuados, preferiblemente -N(alquilo C_1-C_6)₂, lo más preferiblemente -N(CH₃)₂,

con un compuesto de fórmula



o una sal o hidrato del mismo;

(B) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es $-\text{OR}^7$, la reacción de, respectivamente, un compuesto de fórmula (XIII) o (XIV)

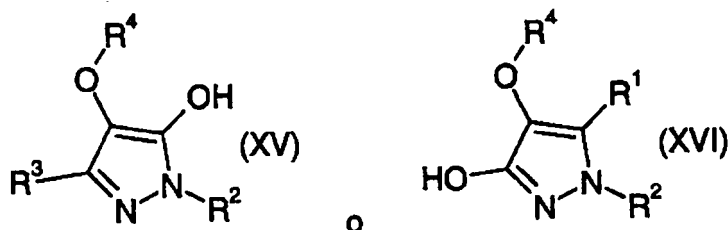


en la que L^3 es un grupo saliente adecuado, preferiblemente trifluorometanosulfonato, con un alcohol de fórmula (XXI)



en presencia de un catalizador de paladio adecuado y monóxido de carbono;

(C) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es $-\text{OR}^7$, la reacción de, respectivamente, un compuesto de fórmula (XV) o (XVI),

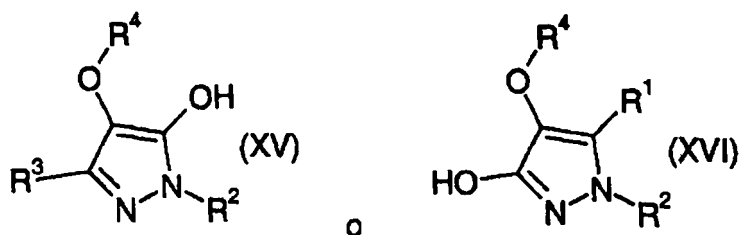


con un compuesto de fórmula (XXI)



en condiciones de deshidratación; o

(D) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 o R^3 es halo, la reacción de, respectivamente, un compuesto de fórmula (XV) o (XVI)

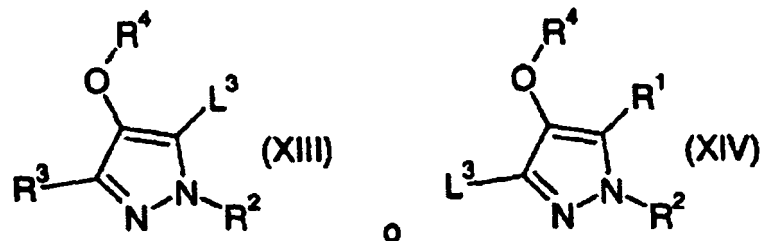


con un agente de halogenación; o

(E) la interconversión de un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I); o

(F) la desprotección de un derivado protegido de un compuesto de fórmula (I); y opcionalmente la conversión de un compuesto de fórmula (I) preparado por uno cualquiera de los procedimientos (A) a (F) en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

34. Un compuesto de fórmula (XIII) o (XIV).



en las que L^3 es trifluorometanosulfonato y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son según la reivindicación 1.