

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 834 959**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.12.2013 PCT/US2013/073424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.06.2014 WO14089364**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2013 E 13861234 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2020 EP 2928471**

54 Título: **Inhibidores de histona desmetilasa**

30 Prioridad:

06.12.2012 US 201261734330 P

14.03.2013 US 201361784414 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2021

73 Titular/es:

CELGENE QUANTICEL RESEARCH, INC.
(100.0%)

9393 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

NIE, ZHE;
STAFFORD, JEFFREY, ALAN;
VEAL, JAMES, MARVIN y
WALLACE, MICHAEL, BRENNAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 834 959 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de histona desmetilasa

Antecedentes

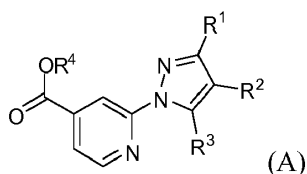
Existe una necesidad en la técnica de un tratamiento efectivo del cáncer y la enfermedad neoplásica.

- 5 El documento WO2010/043866 y los documentos de LEURS ET AL.: "Inhibitor scaffold for the histone lysine demethylase KDM4C (JMJD2C)" (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 5811-5813) y del KING ET AL.: "Quantitative High-Throughput Screening Identifies 8-Hydroxyquinolines as Cell -Active Histone Demethylase Inhibitors" (Plos one, 2010, 5(11), e15535) se refieren a los inhibidores de la histona desmetilasa que tienen al menos un anillo.

10 Breve resumen de la invención

- En el presente documento se proporcionan compuestos derivados de pirazolilpiridina sustituidos y composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos. Los compuestos y composiciones objeto son útiles para inhibir la histona desmetilasa. Adicionalmente, los compuestos y composiciones objeto son útiles para el tratamiento del cáncer, tal como el cáncer de próstata, el cáncer de mama, el cáncer de vejiga, el cáncer de pulmón y/o el melanoma y similares. Los compuestos derivados de pirazolilpiridina sustituido descritos en este documento se basan en un anillo de piridina disustituido que porta en la posición 4 un ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico o bioisótero de ácido carboxílico del mismo, y en la posición 2 un grupo 1-pirazolilo sustituido.

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



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo; en donde los grupos arilo y aralquilo están opcionalmente sustituidos con halo;

- 25 R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo opcionalmente sustituido con OH o N(R⁵)₂, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es OH o es -O-X-Y;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

- 30 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con OH, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

X es alquilenos C₁-C₈ o



donde n es 0 para 4; den donde el alquilenos C₁-C₈ está sustituido por carbocicilalquilo; y

- 35 Y es hidrógeno, carbociclilo, arilo o heteroarilo, en el que los grupos carbociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; fluoroalquilo; alquilo; OR^a en donde R^a es H, alquilo, carbocicilalquilo, fluoroalquilo o aralquilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo; carbociclilo; ciano; o aralquilo opcionalmente sustituido con halo;

en la que alquilo se define como alquilo C₁-C₁₅;

carbociclilo se define como un carbociclilo C₃-C₁₅;

heterociclilo se define como un heterociclilo C₃-C₁₈;

arilo se define como un arilo C₅-C₁₈ y en el que al menos uno de los anillos del grupo arilo está completamente insaturado; heteroarilo se define como un heteroarilo C₃-C₁₈ y en el que al menos uno de los anillos del grupo heteroarilo está completamente insaturado; y

5 en la que el carbociclilalquilo tiene la fórmula R^c- carbociclilo C₃-C₁₅;

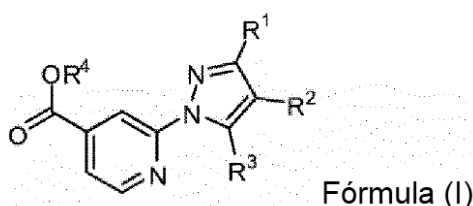
aralquilo tiene la fórmula R^c arilo C₅-C₁₈;

heterociclilalquilo tiene la fórmula R^c heterociclilo C₃-C₁₈;

heteroarilalquilo tiene la fórmula R^c heteroarilo C₃-C₁₈; y

R^c es alquilo C₂-C₁₂.

10 También se describe un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

15 R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R² es hidrógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -ORs, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

20 R⁴ es hidrógeno o alquilo;

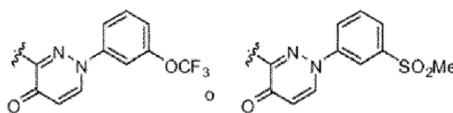
cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo; con la provisión:

si R² y R³ son ambos hidrógeno, entonces R¹ no es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; o

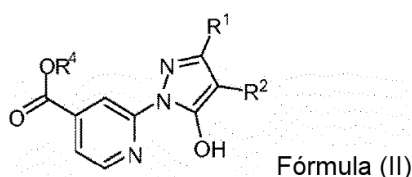
si R¹ y R³ son ambos hidrógeno, entonces R² no es metilo o trifluorometilo; o

25 si R¹ y R³ son ambos metilo, entonces R² no es hidrógeno, metilo o etilo; o

si R¹ y R² son hidrógeno, entonces R³ no es



Una realización proporciona un compuesto de fórmula (II) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



30

en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

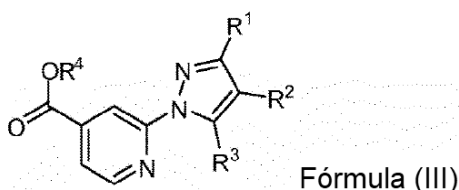
R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

5 R⁴ es hidrógeno o alquilo; y

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo

en donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo y heteroarilalquilo son como se describe anteriormente de acuerdo con un aspecto de la invención.

10 También se describe un compuesto de Fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (III)

en la que,

15 R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

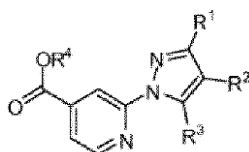
R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es C₂-C₁₀ alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

20 R⁴ es hidrógeno o alquilo; y

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (IV) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (IV)

25 en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

30 R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es -O-X-Y;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

35 X es alquileo C₁-C₈ o

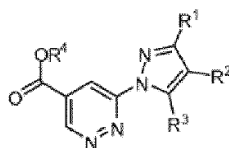


donde n es 0 para 4; y

Y es hidrógeno, carbociclilo, arilo o heteroarilo,

5 en donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo y heteroalquilo son como se describe anteriormente de acuerdo con un aspecto de la invención.

También se describe un compuesto de Fórmula (V) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (V)

en la que,

10 R^1 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

15 R^3 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo; y

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

20 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (A), Fórmula (II) o Fórmula (IV), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) o Fórmula (V), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Descripción detallada de la invención

Como se usa aquí y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un, uno, una", "y" y "el, la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a "la célula" incluye una referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de las mismas conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

30 Cuando se utilizan aquí rangos para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o rango numérico puede variar entre 1% y 15% del número o rango numérico indicado. El término "que comprende" (y términos relacionados como "comprender" o "comprenden" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras realizaciones determinadas, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similar, descrito en el presente documento, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

Definiciones

40 Estas definiciones son definiciones generales y no debe entenderse necesariamente que se relacionen con los compuestos reivindicados.

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical = O.

5 "Tioxo" se refiere al radical = S.

"Imino" se refiere al radical = N-H.

"Oximo" se refiere al radical = N-OH.

"Hidrazino" se refiere al radical = N- NH₂.

10 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₅). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₁₃). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilo C₁). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₁₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende de dos a diez átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₂-C₁₀). En otras realizaciones, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₃-C₅). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propil (n-propilo), 1-metiletil (iso-propilo), 1-butil (n-butilo), 1-metilpropil (sec-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (tert-butilo), 1-pentilo (n-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Ejemplos de sustituciones de grupos alquilo opcionales incluyen halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. En un compuesto de la presente invención, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

35 "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares.

40 Ejemplos de sustituciones opcionales de grupos alquenilo incluyen halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

45 "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas formas de realización, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares.

Ejemplos de sustituciones opcionales de grupos alquinilo incluyen

50 halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenlo" o "cadena de alquilenlo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquilenlo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo de radicales mediante un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenlo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenlo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Un alquilenlo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilenlo comprende de uno a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilenlo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilenlo comprende de uno a tres átomos de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilenlo comprende de uno a dos átomos de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilenlo comprende un átomo de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₁). En otras realizaciones, un alquilenlo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilenlo comprende de dos a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilenlo comprende de tres a cinco átomos de carbono (por ejemplo, alquilenlo C₃-C₅).

Ejemplos de sustituciones opcionales de cadena de alquilenlo incluyen

halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. En un compuesto de la presente invención, un grupo alquilenlo está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, n-butenileno y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula mediante un enlace doble o sencillo y al grupo radical mediante un enlace doble o sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

Ejemplos de sustituciones opcionales de cadena de alquilenlo incluyen

halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -OC(O)-N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico contiene solo hidrógeno y carbono de cinco a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir, contiene un cíclico, deslocalizado (4n+2) sistema de π-electrones de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillo del que se derivan los grupos arilo incluye, pero no se limita a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno.

Ejemplos de sustituciones de arilo opcionales incluyen

alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenlo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenlo o alquenileno lineal o ramificada, y cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa. En un compuesto de la presente invención, un grupo arilo está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -arilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente por un grupo arilo.

5 "Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^d$ -arilo donde R^d es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente por un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquenileno.

10 "Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^e$ -arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente por un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquinileno.

15 "Aralcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -arilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió anteriormente por un grupo arilo.

20 "Carbociclilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o con puentes, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclilo puede estar saturado (es decir, que contiene solo enlaces C-C simples) o insaturado (es decir, que contiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2,2,1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo y similares.

30 Ejemplos de radicales carbociclilo opcionales incluyen

alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterolalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa. En un compuesto de la presente invención, un grupo carbociclilo está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

45 "Carbocicilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

"Carbocicilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -carbociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. La cadena de alquileo y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

50 "Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

55 "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillo

monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o con puentes. Los heteroátomos del radical heterociclilo pueden oxidarse opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está total o parcialmente saturado. El heterociclilo se puede unir al resto de la molécula a través de cualquier átomo del (de los) anillo (s). Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinitilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinucidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxofolin-tiomorfolinilo y 1,1-oxofolin-tiomorfo. Ejemplos de sustituciones de heterociclilo opcionales incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace o una cadena de alquileo o alquilenilo lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquilenilo lineal o ramificada, y cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa. En un compuesto de la presente invención, un grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales N-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales C-heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo y similares.

"Heterocicliclalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicliclalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterocicliclalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heterociclilo.

"Heterocicliclalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -heterociclilo donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterocicliclalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heterociclilo del radical heterocicliclalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente insaturado, es decir, contiene un ciclo, deslocalizado ($4n+2$) sistema de π -electrones de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o en puente. Los heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de los anillos. Ejemplos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotiofenilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzotriazo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta [4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenczo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-

d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir tienilo).

Ejemplos de sustituciones heteroarilo opcionales incluyen

alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o lineal una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa. En un compuesto de la presente invención, un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1.

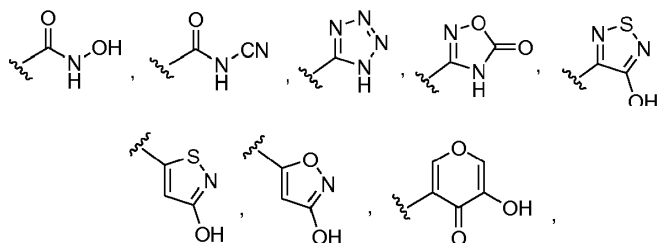
"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describió anteriormente para los radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo heteroarilo.

Como se usa en este documento, "bioisótero de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional o unidad estructural que exhibe propiedades físicas, biológicas y/o químicas similares a una unidad estructural de ácido carboxílico. Ejemplos de bioisósteros de ácido carboxílico incluyen, pero no se limitan a,



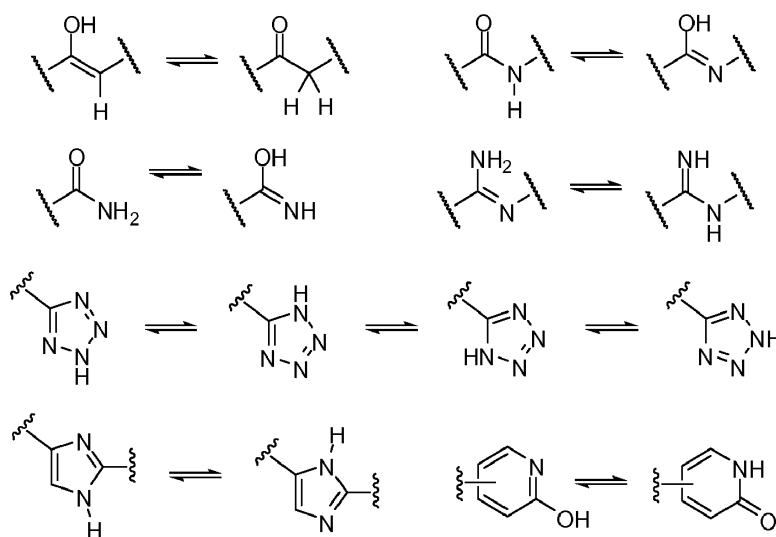
y similares.

Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans). Asimismo, todos los isómeros posibles, también como sus formas racémicas y ópticamente puras, y también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas. El término "isómero geométrico" se refiere a isómeros geométricos E o Z (por ejemplo, cis o trans) de un doble enlace alqueno. El término "isómero

posicional" se refiere a isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tal como los isómeros orto-, meta- y para- alrededor de un anillo de benceno.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. Por lo tanto, se contempla que diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos incluyan "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas estructuras moleculares son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en este documento pueden, en determinadas realizaciones, existir como tautómeros. En circunstancias en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de tautómeros depende de varios factores, incluidos el estado físico, la temperatura, el solvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito subsecuentemente puede ocurrir o no y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar o no sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de pirazolilpiridina sustituidos descritos en este documento abarque todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en este documento son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, las cuales no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera, y las cuales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos y ácidos sulfónicos aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de ejemplo incluyen, por lo tanto, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluensulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., Pharmaceutical Salts, Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se pueden preparar poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con los que esté familiarizado un experto en la técnica.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, las cuales no son indeseables biológicamente o de alguna otra manera. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Se pueden formar

sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N, N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., supra.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a una metodología para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen pero no se limitan a un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.

"Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo descrito en este documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte in vivo en un compuesto activo, por ejemplo, mediante hidrólisis. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

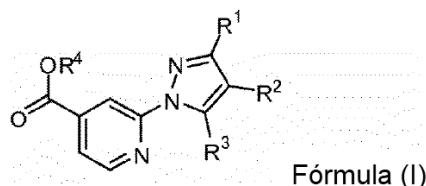
Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, el cual libera el compuesto activo in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto activo original. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

Compuestos derivados de pirazolilpiridina sustituido

En el presente documento se describen compuestos derivados de pirazolilpiridina sustituido que inhiben una enzima histona desmetilasa. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y enfermedades neoplásicas. Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por lo tanto, ser útiles para tratar cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares.

Aquí se describe un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I)

en la que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, $-OH$, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^2 es hidrógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -OH, -ORs, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

5 R^4 es hidrógeno o alquilo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

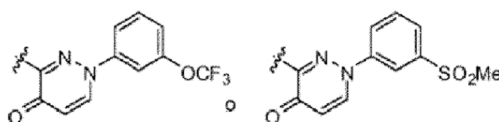
con la provisión:

si R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, entonces R^1 no es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; o

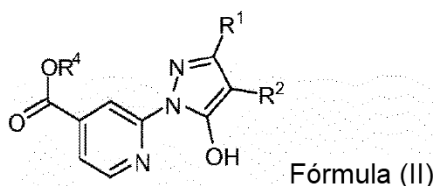
10 si R^1 y R^3 son ambos hidrógeno, entonces R^2 no es metilo o trifluorometilo; o

si R^1 y R^3 son ambos metilo, entonces R^2 no es hidrógeno, metilo o etilo; o

si R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces R^3 no es



15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (II) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

20 R^2 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo;

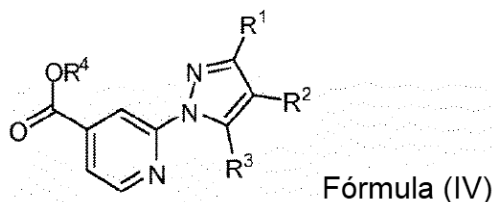
cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo, en donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo y heteroarilalquilo son como se describe anteriormente de acuerdo con un aspecto de la invención.

Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 o R^2 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 o R^2 es carbociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 o R^2 es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 o R^2 es aralquilo.

Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 y R^2 son alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es carbociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es carbociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es aralquilo y R^2 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que R^1 es aralquilo y el aralquilo comprende un grupo alquilenos C1. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1

es aralquilo y el aralquilo comprende un grupo alquileo C_1-C_3 . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es aralquilo y el aralquilo comprende un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^1 es aralquilo y el aralquilo comprende un grupo bencilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es aralquilo.

- 5 Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^1 es carbociclilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^2 es carbociclilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^1 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^1 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^2 es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^1 es carbociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^2 es carbociclilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^1 es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^2 es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^1 es aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno, R^1 es aralquilo y R^2 es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno, R^1 es aralquilo y el aralquilo comprende un grupo alquileo C_1 . Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno, R^1 es aralquilo y el aralquilo comprende un grupo alquileo C_1-C_3 . Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno, R^1 es aralquilo y el aralquilo comprende un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno, R^1 es aralquilo y el aralquilo comprende un grupo bencilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^2 es aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno, R^1 es carbociclilalquilo. Otra realización proporciona un compuesto de fórmula (II), en la que R^4 es hidrógeno y R^2 es carbociclilalquilo.
- 25 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (IV) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

- 30 R^1 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^3 es -O-X-Y;

R^4 es hidrógeno o alquilo;

- 35 cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

X es alquileo C_1-C_8 o



donde n es 0 para 4; y

- 40 Y es hidrógeno, carbociclilo, arilo o heteroarilo,

en donde alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo y heteroarilalquilo son como se describe anteriormente de acuerdo con un aspecto de la invención.

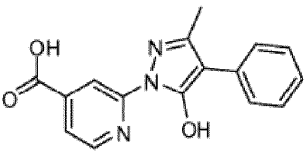
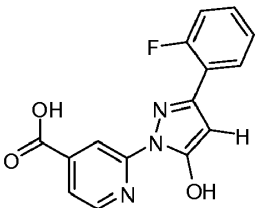
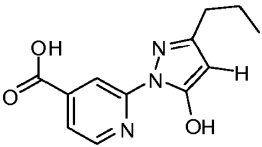
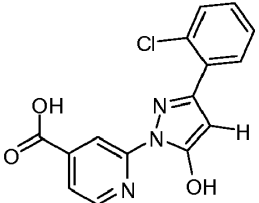
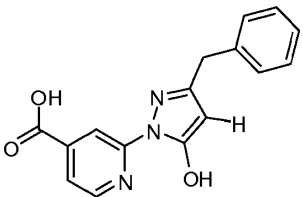
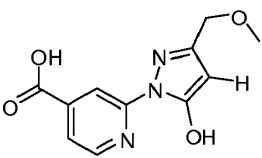
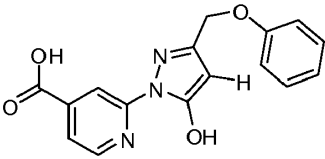
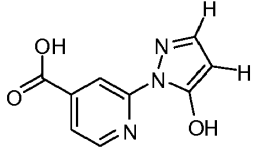
- Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R⁴ es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R⁴ es alquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R¹ y R² son hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que X es alquileo C₁-C₄. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que X es alquileo C₁-C₂. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que X es alquileo C₁. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que Y es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que Y es carbocíclico. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que Y es arilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que Y es un fenilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que Y es heteroarilo.
- Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R¹ es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R² es hidrógeno. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R¹ y R² son hidrógeno y X es alquileo C₁-C₂. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R¹ y R² son hidrógeno y X es alquileo C₁. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R¹ y R² son hidrógeno, X es alquileo C₁-C₂ e Y es un fenilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R¹ y R² son hidrógeno, X es alquileo C₁ e Y es un fenilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R⁴ es hidrógeno, R¹ y R² son hidrógeno, X es alquileo C₁-C₂ e Y es un fenilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R⁴ es hidrógeno, R¹ y R² son hidrógeno, X es alquileo C₁ e Y es un fenilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que Y es un fenilo opcionalmente sustituido con un alcoxi, un aralcoxi o un cicloalquilalcoxi. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que Y es un fenilo opcionalmente sustituido con un alquenilo o aralquilo. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R⁴ es hidrógeno, R¹ y R² son hidrógeno, X es alquileo C₁-C₂ e Y es un fenilo opcionalmente sustituido con un alcoxi, un aralcoxi o un cicloalquilalcoxi. Otra realización proporciona un compuesto de Fórmula (IV), en la que R⁴ es hidrógeno, R¹ y R² son hidrógeno, X es alquileo C₁-C₂ e Y es un fenilo opcionalmente sustituido con un alquenilo o aralquilo.
- Compuestos derivados de pirazolilpiridazina sustituida

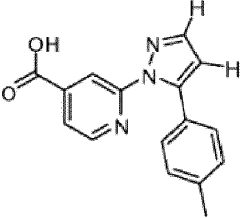
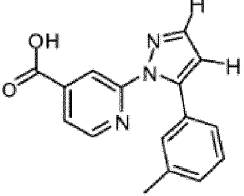
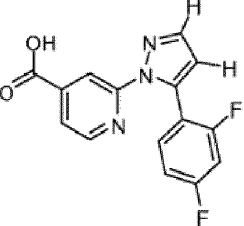
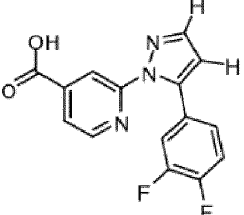
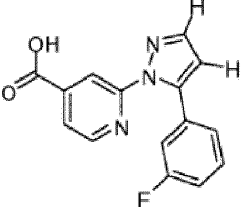
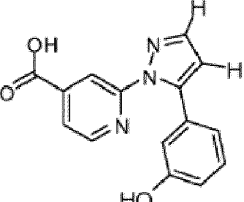
En la presente memoria se describen compuestos derivados de pirazolilpiridazina sustituida que inhiben una enzima histona desmetilasa. Estos compuestos, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del cáncer y enfermedades neoplásicas. Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por lo tanto, ser útiles para tratar cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón y/o melanoma y similares.

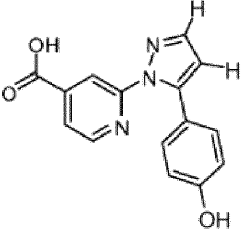
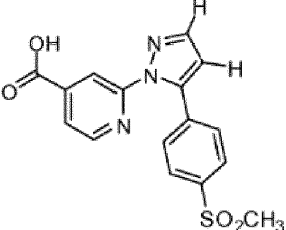
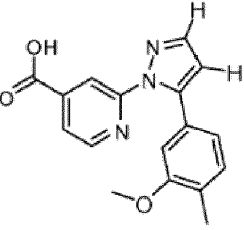
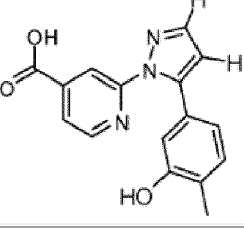
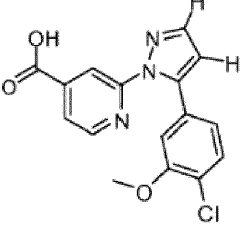
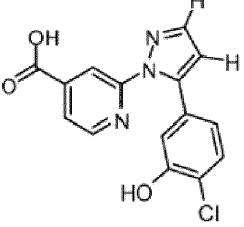
En algunas realizaciones, el compuesto derivado de pirazolilpiridina sustituido divulgado en este documento tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1. Los compuestos indicados con asterisco (*) no son de acuerdo con la invención.

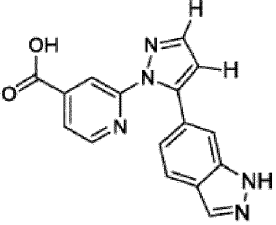
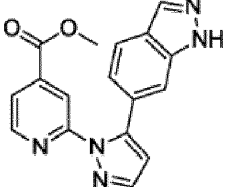
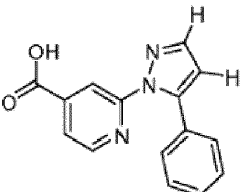
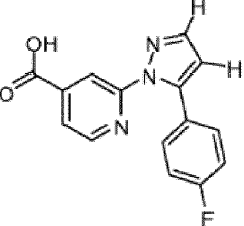
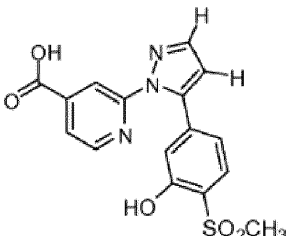
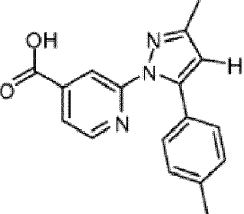
Tabla 1

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
1		ácido 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
2		ácido 2-(3-ciclopropil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
3		ácido 2-(5-hidroxi-3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
4		ácido 2-(5-hidroxi-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
5		ácido 2-(3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
6		ácido 2-(5-hidroxi-3-propil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
7		ácido 2-(3-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
8		ácido 2-(3-bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
9		ácido 2-(5-hidroxi-3-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
10		ácido 2-(5-hidroxi-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
11		ácido 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

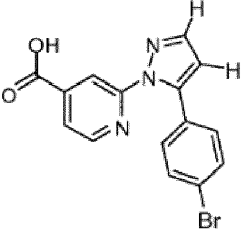
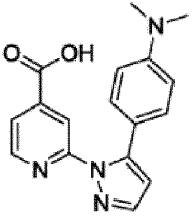
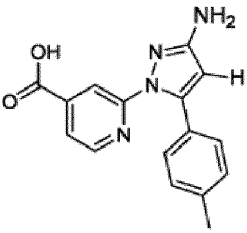
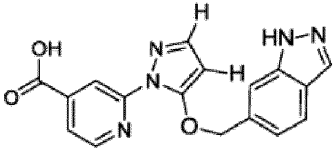
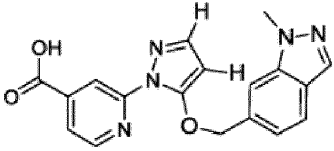
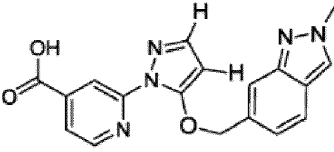
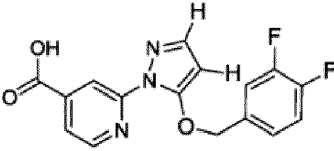
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
*12		ácido 2-(5-(p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
*13		ácido 2-(5-(m-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
* 14		ácido 2-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
* 15		ácido 2-(5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
* 16		ácido 2-(5-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
* 17		ácido 2-(5-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
* 18		ácido 2-(5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
*19		ácido 2-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
*20		ácido 2-(5-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazo)-1-il)isonicotínico
*21		ácido 2-(5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
* 22		ácido 2-(5-(4,4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
23 *		ácido 2-(5-(4-cloro-3-hidroxifenil)-1H-pirazol)-1-il)isonicotínico

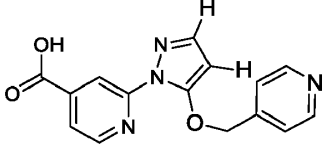
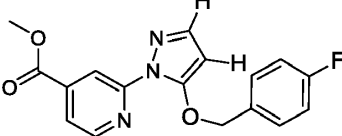
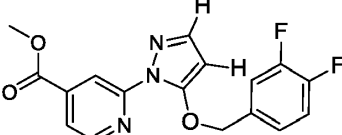
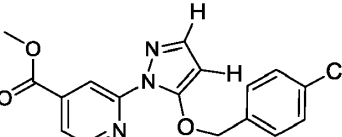
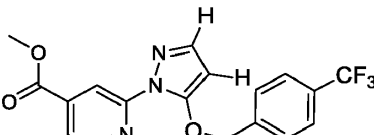
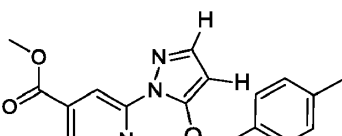
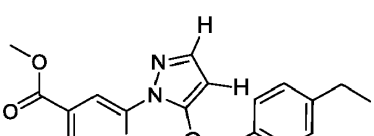
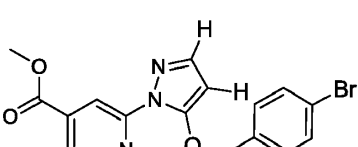
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
* 24		ácido 2-[5-(1 H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
25 *		2-[5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
26 *		ácido 2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
27 *		ácido 2-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
28 *		ácido 2-(5-(3-hidroxi-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
* 29		ácido 2-(3-metil-5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
30 *		ácido 2-(3-etil-5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
31 *		ácido 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
32 *		ácido 2-(5-bencil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
33 *		ácido 2-(3-bencil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
* 34		ácido 2-(5-fenetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
35 *		ácido 2-(3-fenetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
36 *		ácido 2-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
37		ácido 2-(5-metoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
38		ácido 2-(5-(benciloxi)-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
39		ácido 2-(5-(benciloxi)-1H-pirazo-1-il)isonicotínico
40		ácido 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
41		ácido 2-{5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
42		ácido 2-{5-[(3-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
43		ácido 2-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
* 44		ácido 2-(5-butil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
45 *		ácido 2-(3-butil-1H-piraxol-1-il)piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
46 *		ácido 2-(5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico
* 47		ácido 2-{5-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
48 *		ácido 2-[3-amino-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
49		ácido 2-{5-(1H-indazol-6-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
50		ácido 2-{5-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
51		ácido 2-{5-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
52		ácido 2-{5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
53		ácido 2-[5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
54		ácido 2-[5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1H-pirazo]-1-il]piridin-4-carboxílico
55		ácido 2-[5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
56		ácido 2-[5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
57		ácido 2-[5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
58		ácido 2-[5-[(3-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
59		ácido 2-[5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
60		ácido 2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
61		ácido 2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
62		2-[5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
63		2-[5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
64		2-[5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
65		2-[5-[4-(trifluorometil)bencil]oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
66		2-[5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
67		2-[5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
68		2-[5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
69		2-[5-(benziloxy)-1H-pirazol-1-yl]piridin-4-carboxilato de metilo
70		2-[5-[(3-fluorobenzil)oxy]-1H-pirazol-1-yl]piridin-4-carboxilato de metilo
71		ácido 2-[5-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-1H-pirazol-1-yl]piridin-4-carboxílico
72		ácido 2-[5-[(3-bromobenzil)oxy]-1H-pirazol-1-yl]piridin-4-carboxílico
73		ácido 2-[5-[(3-hidroxibenzil)oxy]-1H-pirazol-1-yl]piridin-4-carboxílico
74		ácido 2-[5-[(4-cloro-3-fluorobenzil)oxy]-1H-pirazol-1-yl]piridin-4-carboxílico
75		ácido 2-[5-[(4-cloro-2-fluorobenzil)oxy]-1H-pirazol-1-yl]piridin-4-carboxílico
76		ácido 2-[5-[(3-cloro-4-fluorobenzil)oxy]-1H-pirazol-1-yl]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
77		ácido 2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
78		2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo
79		2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo
80		2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo
81		2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo
82		ácido 2-{5-[1-(4-fluorofenil)etoxi]pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
83		ácido 2-{5-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico
84		ácido 2-{5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-metilpirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

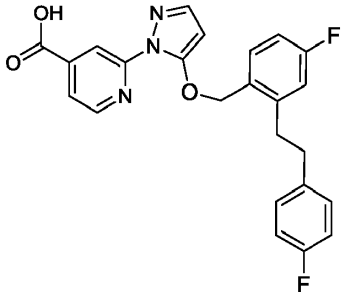
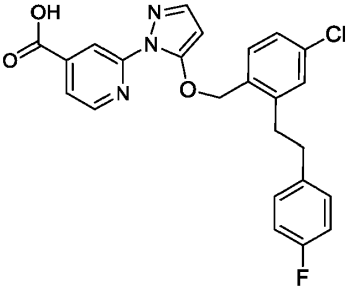
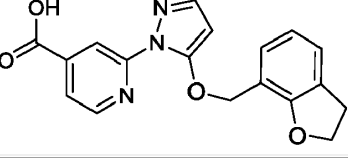
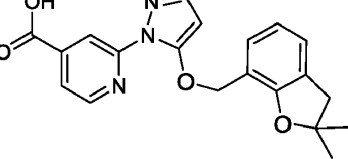
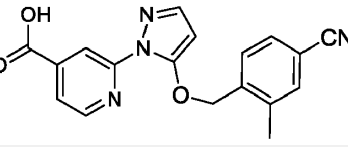
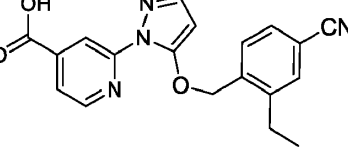
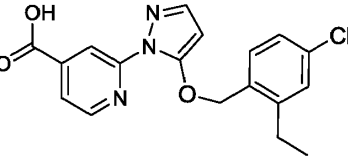
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
85		ácido 2-[4-etil-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
86		ácido 2-[5-[(2,4-difluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
87		ácido 2-[5-[(3,4-diclorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
88		ácido 2-[5-[(2,4-diclorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
89		ácido 2-[5-[(4-cloro-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
90		ácido 2-[5-[(4-cloro-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
91		ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

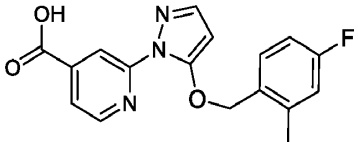
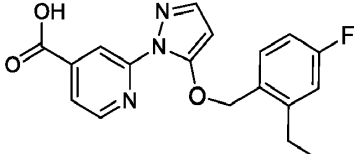
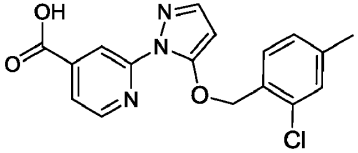
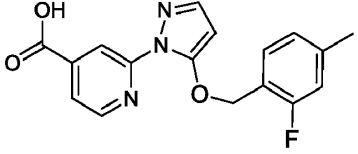
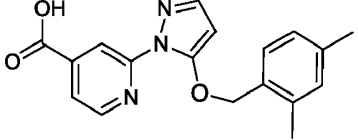
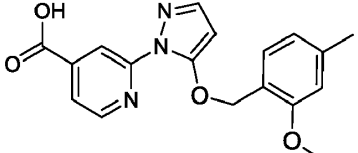
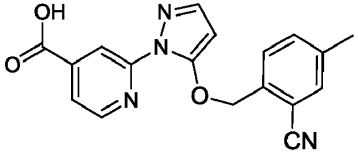
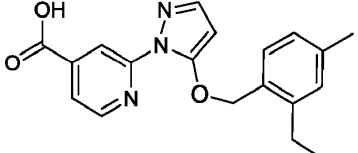
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
92		ácido 2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
93		ácido 2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
94		ácido 2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
95		ácido 2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
96		ácido 2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
97		ácido 2-[5-[(3-cianofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
98		2-[5-[(4-cianofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
99		ácido 2-[5-[(4-cianofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
100		2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
101		2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
102		2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
103		2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
104		2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo
105		ácido 2-[5-[(4-cloro-2-fenilmetoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
106		ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
107		ácido 2-[5-[(4-cloro-2-propoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
108		ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
109		ácido 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-(2-hidroxi-etil)pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
110		ácido 2-[4-[2-(dimetilamino)etil]-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
111		ácido 2-[5-[(2-butoxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
112		ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metilpropoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
113		ácido 2-[5-[(4-cloro-2-propan-2-iloxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
114		ácido 2-[5-[(2-butan-2-iloxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
115		ácido 2-[5-[(4-cloro-2-etoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
* 116		ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
117		ácido 2-[5-[[[4-cloro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
118		ácido 2-[5-[[[4-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
* 119		ácido 2-[5-[[[4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
* 120		ácido 2-[5-[[[4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
121		ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
122		ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
123		ácido 2-[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
124		ácido 2-[5-[(2,2-dimetil-3H-1-benzofuran-7-il)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
125		ácido 2-[5-[(4-ciano-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
126		ácido 2-[5-[(4-ciano-2-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
127		ácido 2-[5-[(4-cloro-2-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

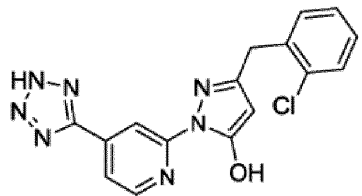
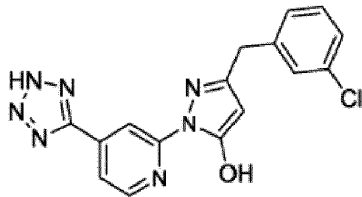
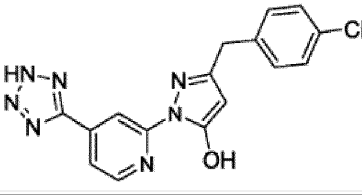
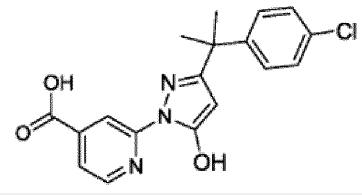
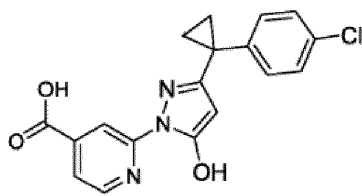
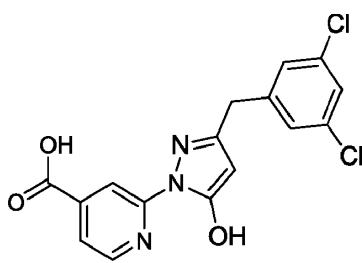
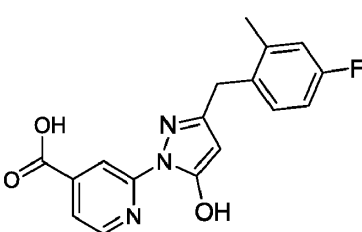
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
128		ácido 2-[5-[(4-fluoro-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
129		ácido 2-[5-[(2-etil-4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
130		ácido 2-[5-[(2-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
131		ácido 2-[5-[(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
132		ácido 2-[5-[(2,4-dimetilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
133		ácido 2-[5-[(2-metoxi-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
134		ácido 2-[5-[(2-ciano-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
135		ácido 2-[5-[(2-etil-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

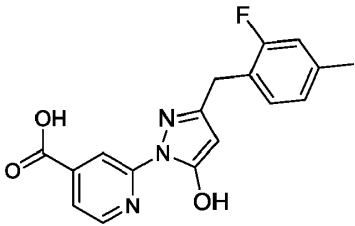
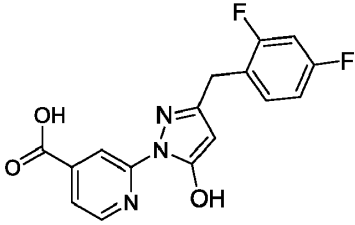
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
136		ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(1-feniletoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
137		ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
138		ácido 2-[5-[[4-cloro-3-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-y l]piridin-4-carboxílico
139		ácido 2-[5-[[4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
140		ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
141		ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
142		ácido 2-[5-[(4-bromo-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
143		ácido 2-[5-[(4-bromo-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
144		ácido 2-[5-[(4-yodo-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
145		ácido 2-[5-[(4-yodo-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
146		ácido 2-[5-[(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
147		ácido 2-[5-[(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
148		ácido 2-[5-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
149		ácido 2-[5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
150		ácido 2-[5-[(2-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
151		ácido 2-[5-[(4-etil-2-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
152		ácido 2-[5-[(2-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
153		ácido 2-[5-[(4-ciclopropil-2-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
154		ácido 2-[5-[(3-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
155		ácido 2-[5-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
* 156		ácido 2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino]etil]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
* 157		N-ciano-2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino]etil]pirazol-1-il]piridin-4-carboxamida
158		ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
159		ácido 2-[3-(3-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

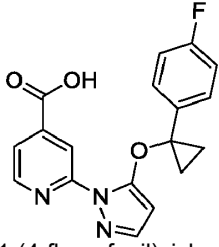
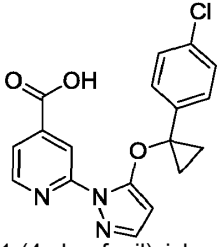
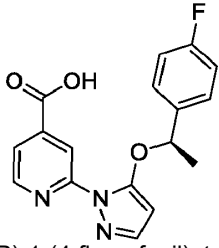
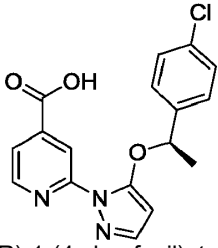
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
160		ácido 2-(3-ciclopentil-5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxílico
161		ácido 2-[3-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
162		ácido 2-[5-hidroxi-3-(1-feniletil)pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
163		ácido 2-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
164		ácido 2-[3-[(3-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
165		ácido 2-[3-[(4-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
166 *		5-(1-feniletil)-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]pirazol-3-ol

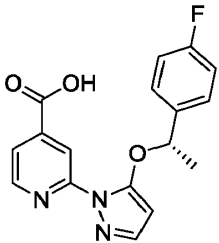
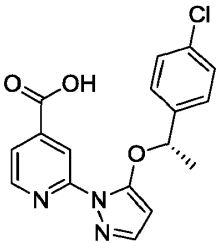
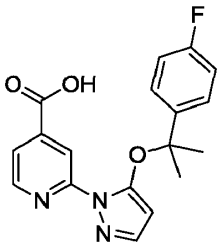
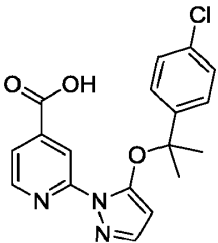
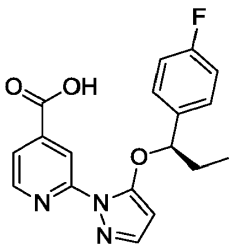
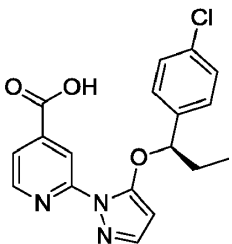
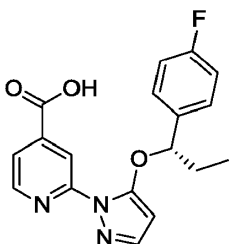
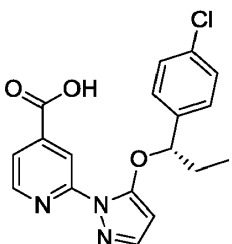
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
* 167		5-[(2-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]pirazol-3-ol
* 168		5-[(3-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]pirazol-3-ol
* 169		5-[(4-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]pirazol-3-ol
1 70		ácido 2-[3-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
171		ácido 2-[3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-1-carboxílico
172		ácido 2-[3-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
173		ácido 2-[3-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

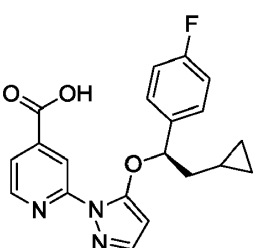
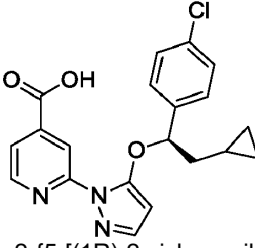
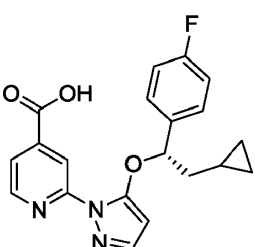
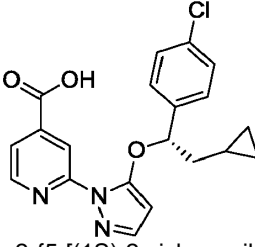
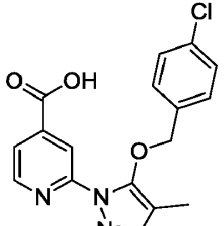
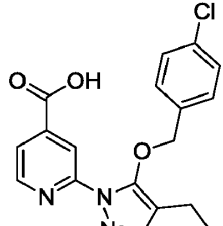
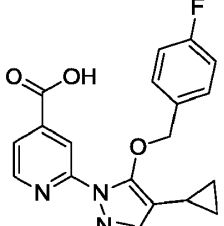
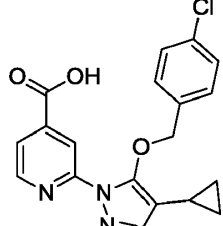
Ejemplo de síntesis química	Estructura	Nombre
174		ácido 2-[3-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico
175		ácido 2-[3-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

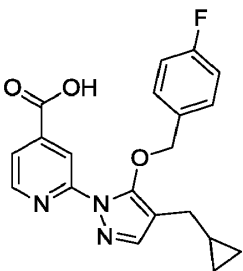
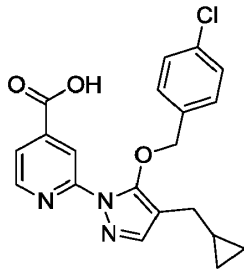
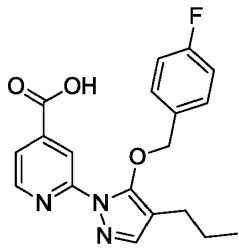
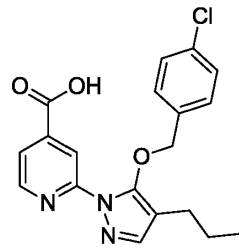
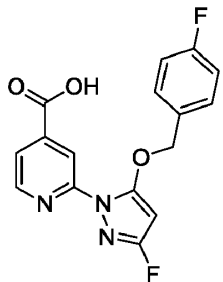
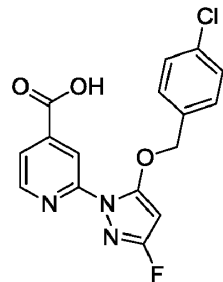
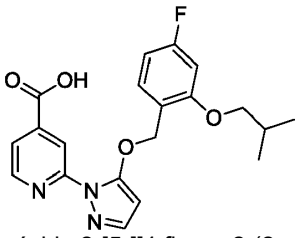
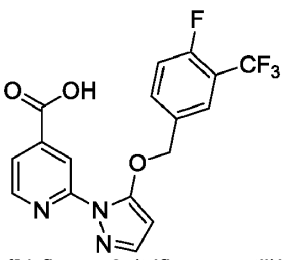
En realizaciones adicionales, el compuesto derivado de pirazolilpiridina sustituido divulgado en este documento se selecciona de un compuesto de la Tabla 2.

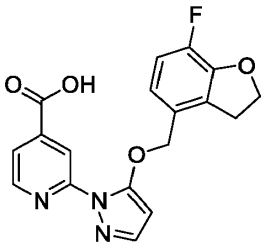
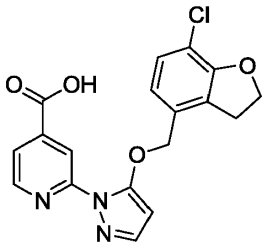
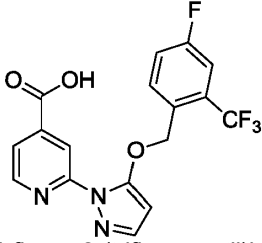
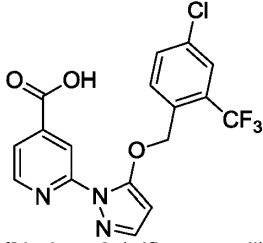
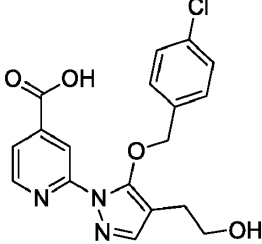
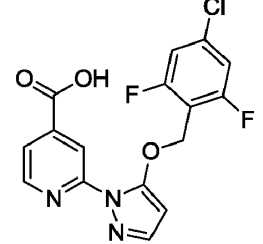
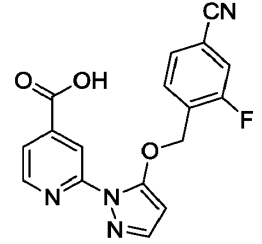
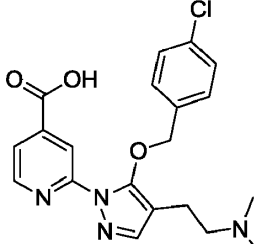
Tabla 2

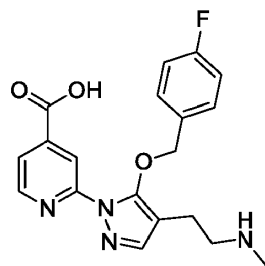
	
ácido 2-(5-([1-(4-fluorofenil)ciclopropil]oxi)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico	ácido 2-(5-([1-(4-clorofenil)ciclopropil]oxi)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico
	
ácido 2-(5-((1R)-1-(4-fluorofenil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico	ácido 2-(5-((1R)-1-(4-clorofenil)etoxi)-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico

 <p>ácido 2-{5-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[(1S)-1-(4-clorofenil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{5-[[2-(4-fluorofenil)propan-2-il]oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[[2-(4-clorofenil)propan-2-il]oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{5-[(1R)-1-(4-fluorofenil)propoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[(1R)-1-(4-clorofenil)propoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{5-[(1S)-1-(4-fluorofenil)propoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[(1S)-1-(4-clorofenil)propoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>

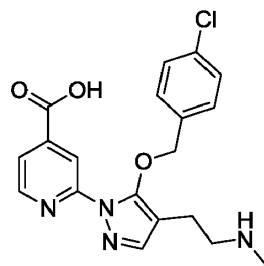
 <p>ácido 2-{5-[(1R)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[(1R)-2-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{5-[(1S)-2-ciclopropil-1-(4-fluorofenil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[(1S)-2-ciclopropil-1-(4-clorofenil)etoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-4-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{4-etil-5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{4-ciclopropil-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>

 <p>ácido 2-{4-(ciclopropilmetil)-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{4-(ciclopropilmetil)-5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-4-propil-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-4-propil-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{3-fluoro-5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{3-fluoro-5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-{5-[[4-fluoro-2-(2-metilpropoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-{5-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil]oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico</p>

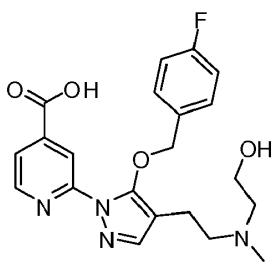
 <p>ácido 2-[5-[(7-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[(7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(trifluorometil)bencil]oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-[5-[(4-clorobencil)oxi]-4-(2-hidroxi)etil]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[[4-cloro-2,6-difluorobencil]oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-[5-[[4-ciano-2-fluorobencil]oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[(4-clorobencil)oxi]-4-[2-(dimetilamino)etil]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>



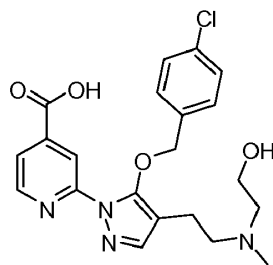
ácido 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-4-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



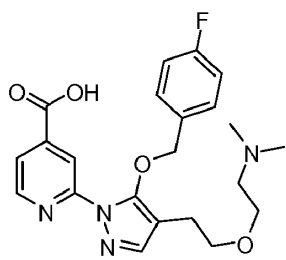
ácido 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-4-[2-(metilamino)etil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



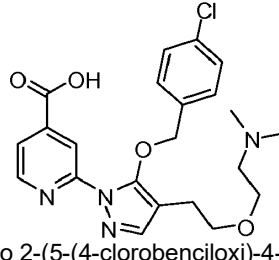
ácido 2-(5-(4-fluorobenciloxi)-4-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)etil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



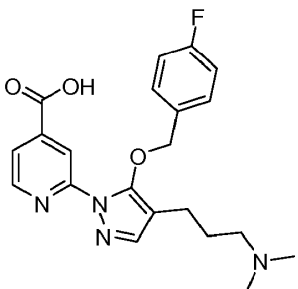
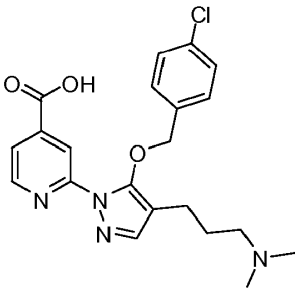
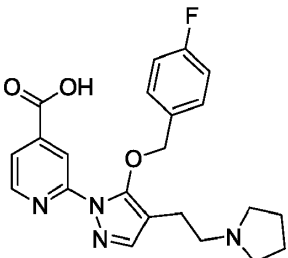
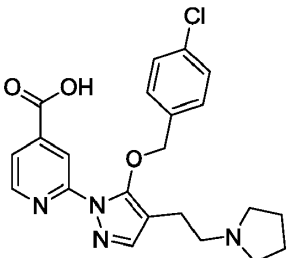
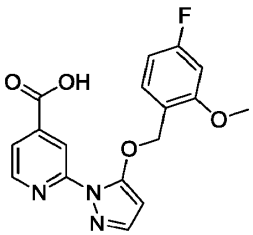
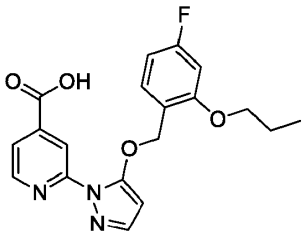
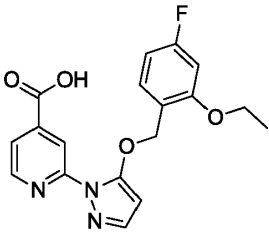
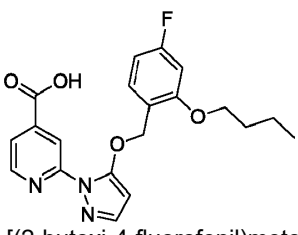
ácido 2-(5-(4-clorobenciloxi)-4-(2-((2-hidroxietil)(metil)amino)etil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

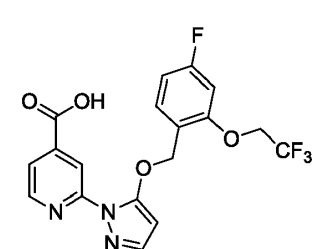
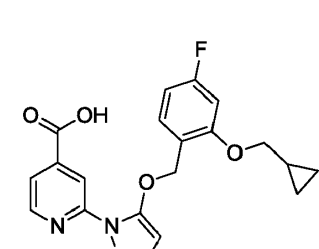
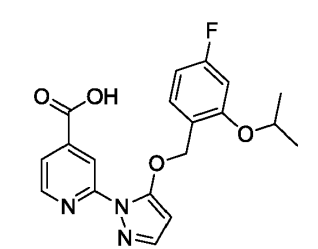
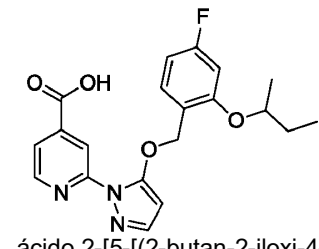


ácido 2-(4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)-5-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



ácido 2-(5-(4-clorobenciloxi)-4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

 <p>ácido 2-(4-(3-(dimetilamino)propil)-5-(4-fluorobenciloxi)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico</p>	 <p>ácido 2-(5-(4-clorobenciloxi)-4-(3-(dimetilamino)propil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico</p>
 <p>ácido 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-(2-pirrolidin-1-iletíl)pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[(4-clorofenil)metoxi]-4-(2-pirrolidin-1-iletíl)pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-[5-[(4-fluoro-2-metoxifenil)metoxi]pirazo 1-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[(4-fluoro-2-propoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-[5-[(2-etoxi-4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[(2-butoxi-4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>

 <p>ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[[2-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>
 <p>ácido 2-[5-[(4-fluoro-2-propan-2-ilo)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>	 <p>ácido 2-[5-[(2-butan-2-ilo)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico</p>

Preparación de los compuestos derivados de pirazolipiridina, pirazolipiridazina y pirazolipirimidina sustituidos

Los compuestos usados en las reacciones descritas en este documento se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas por los expertos en esta técnica, partiendo de productos químicos disponibles comercialmente y/o compuestos descritos en la literatura química. Los "productos químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen Acros Organics (Pittsburgh, PA), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA).

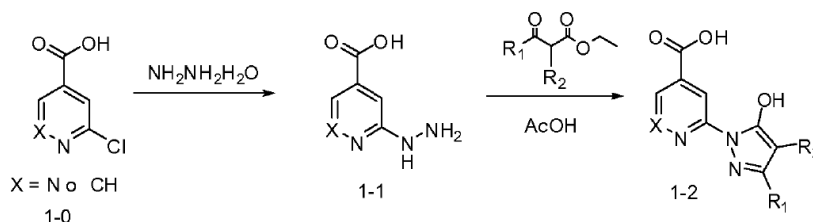
Los métodos conocidos por un experto en la técnica se identifican a través de diversos libros de referencia y bases de datos. Los libros de referencia y tratados adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Libros de referencia y tratados adicionales adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition

(2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

Los reactivos específicos y análogos también se pueden identificar a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (La American Chemical Society, Washington, DC, puede ser contactada para más detalles). Los productos químicos que son conocidos pero que no están disponibles comercialmente en catálogos pueden ser preparados por casas de síntesis química personalizadas, donde muchas de las casas de suministro químico estándar (por ejemplo, las listadas anteriormente) brindan servicios de síntesis personalizados. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de pirazolilpiridina sustituidos descritos en el presente documento es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

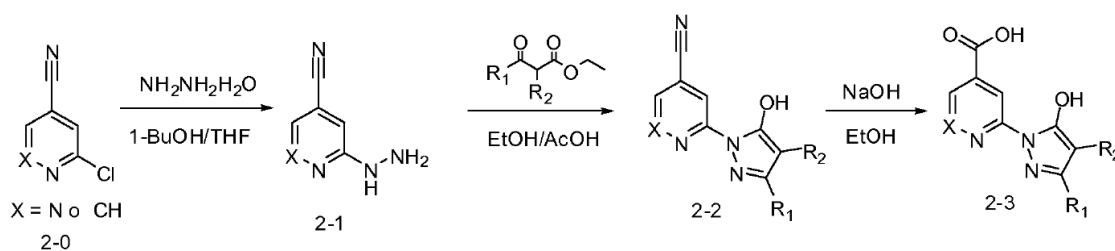
Los compuestos derivados de pirazolilpiridina y pirazolilpiridazina sustituidos se preparan mediante las rutas sintéticas generales descritas a continuación en los Esquemas 1-8.

Esquema 1

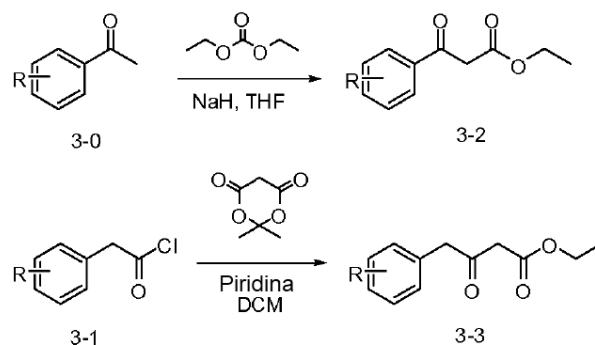


En el Esquema 1 se proporciona un método para preparar compuestos tales como el compuesto 1-2. Se tratan ácido 2-cloroisonicotínico o ácido 6-cloropiridazina-4-carboxílico con hidrato de hidrazina en un solvente orgánico, tal como 1,4-dioxano, bajo condiciones de reflujo (por ejemplo, aproximadamente 100°C) para dar los intermedios 1-1. La reacción subsecuente con éster de acetoacetilo sustituido en AcOH bajo condiciones de calentamiento proporciona los compuestos 1-2.

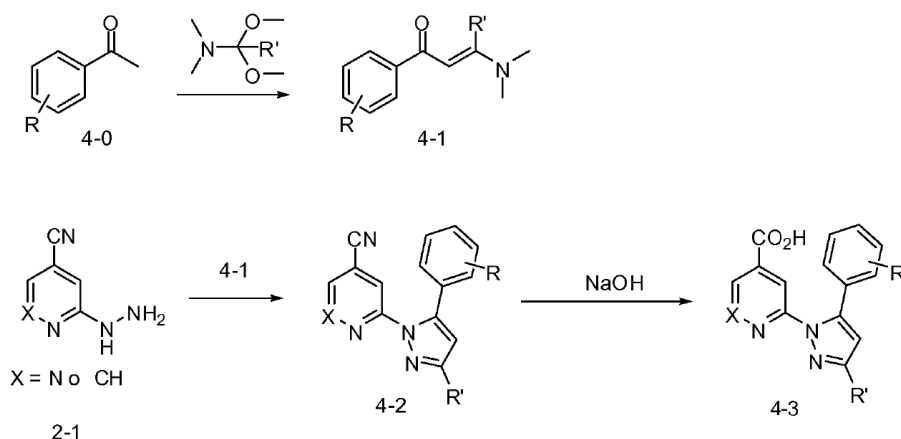
Esquema 2



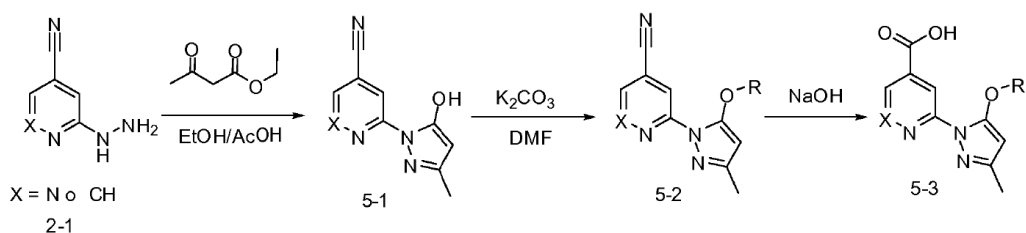
En el Esquema 2 se proporciona un método para preparar compuestos como los compuestos 2-3. Se tratan 2-cloroisonicotinonitrilo o 6-cloropiridazina-4-carbonitrilo con hidrato de hidrazina en una mezcla de un solvente alcohólico (tal como 1-butanol) y un solvente (tal como THF) a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente $60\text{-}100^\circ\text{C}$) para dar los intermedios 2-1. La reacción subsecuente con un éster de acetoacetilo en una mezcla de un solvente alcohólico (tal como etanol) calentado hasta reflujo en presencia de ácido acético proporciona intermedios de hidroxipirazol piridina ciclizados 2-2. La hidrólisis usando una solución concentrada de hidróxido de sodio (tal como 5-10 N) en etanol proporciona los ácidos 2-3.

Esquema 3

En el Esquema 3 se proporcionan dos métodos para preparar ésteres de acetoacetilo. En el primer método, se trata una acetofenona sustituida con carbonato de dietilo e hidruro de sodio en un solvente orgánico tal como THF para dar el cetoéster 3-2. En el segundo método, se puede hacer reaccionar cloruro de acetilo con 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona en presencia de una base, tal como piridina, en un solvente orgánico, tal como DCM, para dar el intermedio 3-3. Los cetoésteres tales como 3-2 y 3-3 se condensan con 2-hidrazinilisonicotinonitrilo, 6-hidracinilpiridazina-4-carbonitrilo, 2-hidrazinilpirimidina-4-carbonitrilo o 6-hidrazinilpirimidina-4-carbonitrilo para generar hidroxipirazolpiridina, hidroxipirazolpiridina, hidroxipirazolpiridina y análogos de pirimidina.

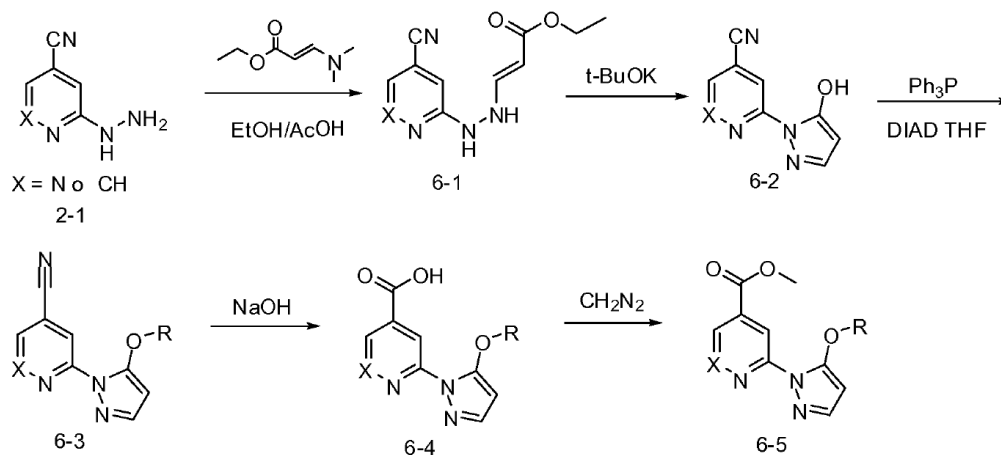
Esquema 4

En el Esquema 4 se proporciona un método para preparar compuestos tales como los compuestos 4-3. Se hacen reaccionar acetofenonas sustituidas con DMF-DMA o (1,1-dimetoxietil)-dimetilamina bajo condiciones de calentamiento (por ejemplo, aproximadamente 100-120°C) para dar el intermedio 4-1. La ciclización subsecuente con 2-hidracisonicotinonitrilo o 6-hidrazinilpiridazina-4-carbonitrilo, ya sea como bases libres o sales de hidrocloreto, en un solvente alcohólico tal como 2-metoxietanol (si se utiliza sal de hidrocloreto) o etanol en presencia de ácido acético (si se utilizan las bases libres de los compuestos 2-1) bajo condiciones de calentamiento proporciona los intermedios 4-2. La hidrólisis del grupo nitrilo usando una solución concentrada de hidróxido de sodio (5-10 M) en etanol con calor proporciona los productos ácidos 4-3.

Esquema 5

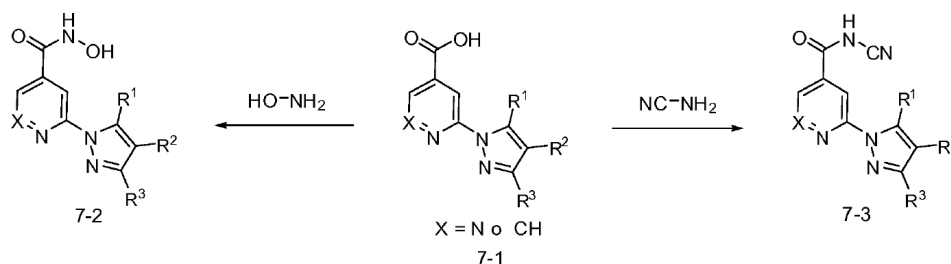
En el Esquema 5 se proporciona un método para preparar compuestos tales como los compuestos 5-3. La ciclización de 2-hidrazinilisonicononitrilo o 6-hidrazinilpiridazina-4-carbonitrilo con 3-oxobutanoato de etilo en un solvente alcohólico, tal como etanol, en presencia de ácido acético proporciona los intermedios 5-1. La alquilación del grupo hidroxilo utilizando un haluro de alquilo, tal como bromuro de alquilo o yoduro de alquilo, en un solvente orgánico, tal como DMF, en presencia de una base, por ejemplo K_2CO_3 , da productos 5-2. La hidrólisis subsecuente usando NaOH concentrado en alcohol proporciona los productos ácidos 5-3.

Esquema 6



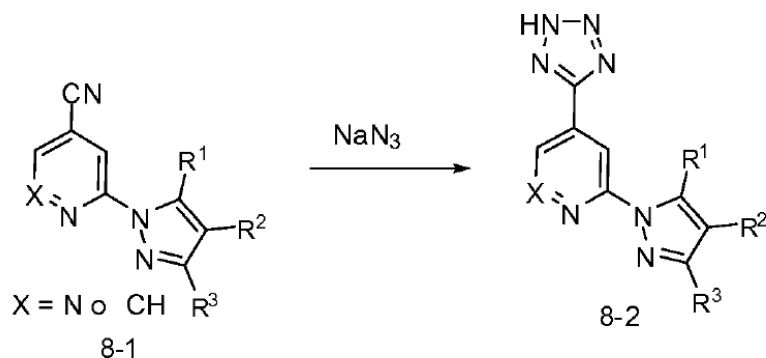
En el Esquema 6 se proporciona un método para preparar compuestos tales como los compuestos 6-4 y 6-5, 2-hidrazinil-isonicotinonitrilo o 6-hidrazinilpiridazina-4-carbonitrilo reaccionan con (2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo en etanol en presencia de ácido acético para dar intermedios 6-1. Tras el tratamiento con una base fuerte, tal como t-butoxido de potasio, se obtienen los intermedios de hidroxipirazol 6-2. Una reacción de Mitsunobu, en la que los intermedios 6-2 se tratan con un alcohol, un azodicarboxilato, tal como DIAD, un ligando, tal como trifenilfosfina, en un solvente orgánico, tal como THF, da una mezcla de productos de O-alquilación y N-alquilación. La separación mediante cromatografía en columna instantánea proporciona los productos de O-alquilación 6-3 deseados, los cuales luego se hidrolizan a los ácidos 6-4. A continuación, los ácidos se tratan con un exceso de diazometano (por ejemplo, 10 equiv.) En un solvente orgánico tal como THF para dar los ésteres metílicos, compuestos 6-5.

Esquema 7



Los métodos para preparar compuestos de fórmula 7-2 y 7-3 se proporcionan en el Esquema 7. Tratamiento de los ácidos 7-1 con hidrocloreto de hidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en un solvente, tal como DMF, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas proporciona compuestos 7-2. Los compuestos 7-1 también se pueden usar para preparar N-acilcianamidas tales como el compuesto 7-3. El tratamiento de 7-1 con cianamida en presencia de un reactivo de acoplamiento ácido, tal como HATU, en un solvente, tal como DMF, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas proporciona los compuestos 7-3.

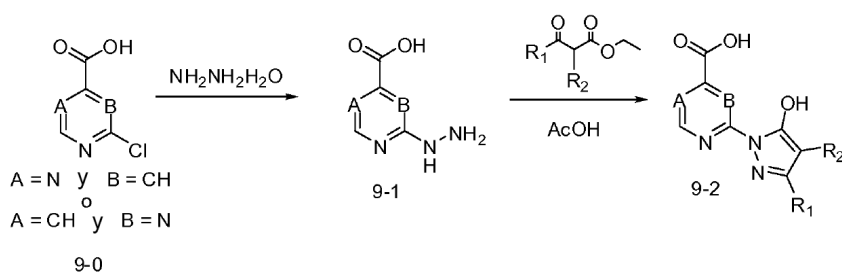
Esquema 8



En el Esquema 8 se proporciona un método para preparar compuestos de fórmula 8-2. El tratamiento de los intermedios de nitrilo 8-1 con azida de sodio y cloruro de amonio en DMF seguido de calentamiento hasta 90°C durante 2 a 24 horas proporciona los derivados de tetrazol deseados 8-2.

- 5 Los compuestos derivados de pirazolilpirimidina sustituidos se preparan mediante las rutas sintéticas generales descritas a continuación en los Esquemas 9-15.

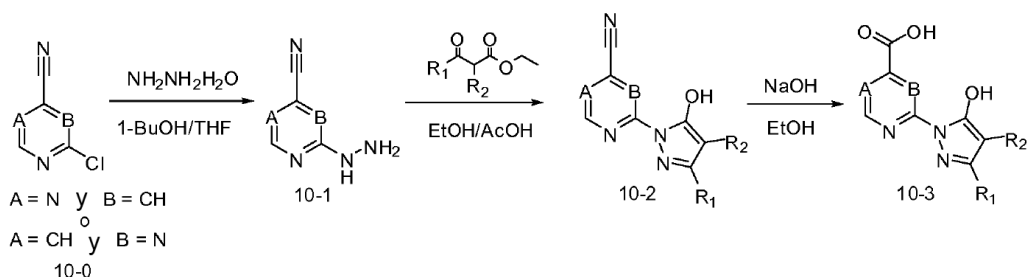
Esquema 9



En el Esquema 9 se proporciona un método para preparar compuestos tales como los compuestos 9-2. Se tratan ácido 6-cloropirimidin-4-carboxílico o ácido 2-cloropirimidin-4-carboxílico con hidrato de hidrazina en un solvente orgánico, tal como 1,4- dioxano, bajo condiciones de reflujo (por ejemplo, aproximadamente 100°C) para dar los intermedios 9-1. La reacción subsecuente con éster de acetoacetilo sustituido en AcOH bajo condiciones de calentamiento proporciona los compuestos 9-2.

10

Esquema 10

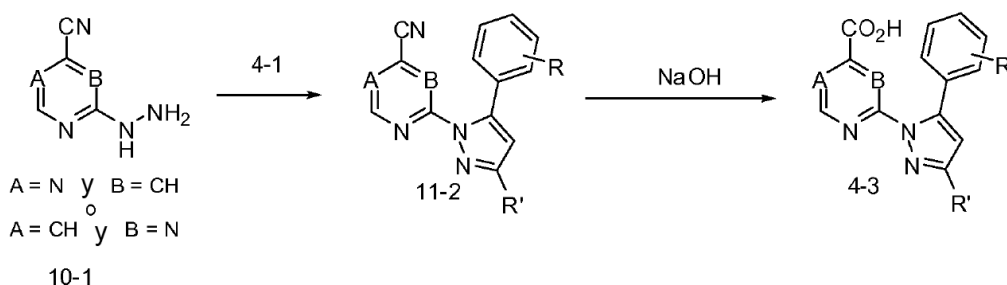


En el Esquema 10 se proporciona un método para preparar compuestos tales como los compuestos 10-3. Se tratan 2-cloropirimidina-4-carbonitrilo o 6-cloropirimidina-4-carbonitrilo con hidrato de hidrazina en una mezcla de un solvente alcohólico (tal como 1-butanol) y un solvente orgánico (tal como THF) a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 60-100°C) para dar intermedios 10-1. La reacción subsecuente con un éster acetoacetílico en una mezcla de un solvente alcohólico (tal como etanol) calentado hasta reflujo en presencia de ácido acético proporciona intermedios de hidroxipirazol piridina cicizados 10-2. La hidrólisis usando una solución concentrada de hidróxido de sodio (tal como 5-10 N) en etanol proporciona los ácidos 10-3.

15

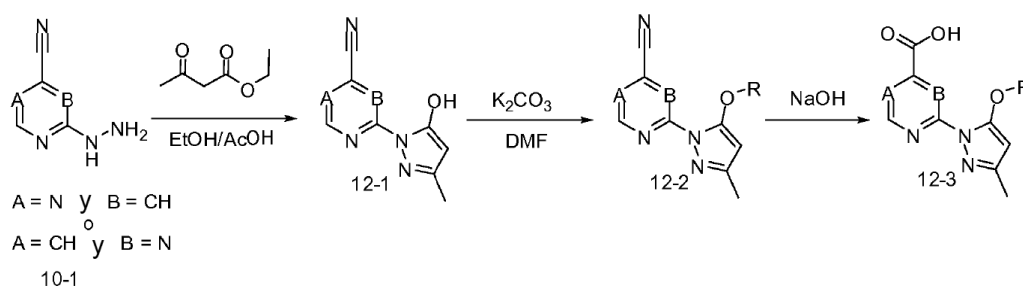
20

Esquema 11



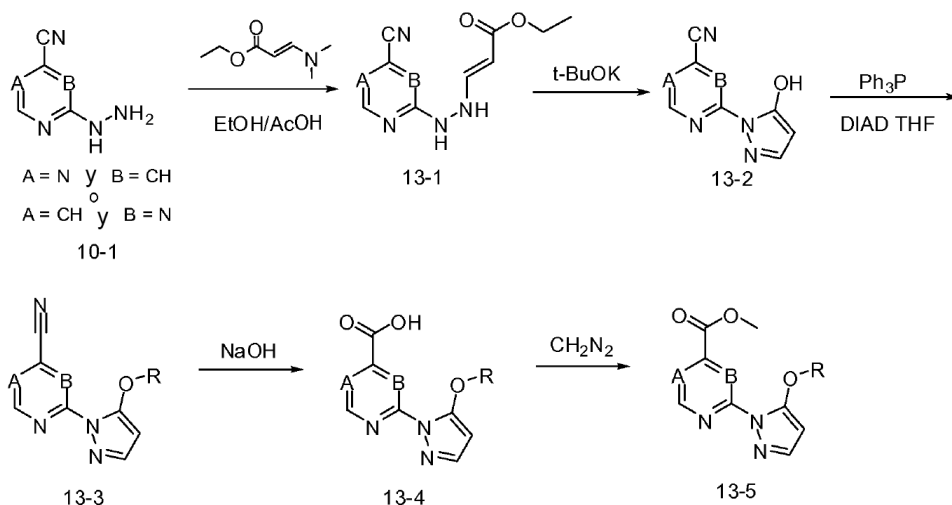
En el Esquema 11 se proporciona un método para preparar compuestos tales como los compuestos 11-3. La ciclización de 2-hidrazinilpirimidina-4-carbonitrilo o 6-hidrazinilpirimidina-4-carbonitrilo bien sea como base libre o sales de clorhidrato con el intermedio 4-1, en un solvente de alcohol tal como 2-metoxietanol (si se usan sales de clorhidrato), o etanol en presencia de ácido acético (si se usa la base libre de los compuestos 10-1) bajo condiciones de calentamiento proporciona los intermedios 11-2. La hidrólisis del grupo nitrilo usando una solución concentrada de hidróxido de sodio (5-10 M) en etanol con calor proporciona los productos ácidos 11-3.

Esquema 12



En el Esquema 12 se proporciona un método para preparar compuestos tal como los compuestos 12-3. La ciclización de 2-hidrazinilpirimidina-4-carbonitrilo o 6-hidrazinilpirimidina-4-carbonitrilo con 3-oxobutanoato de etilo en un solvente alcohólico, tal como etanol, en presencia de ácido acético proporciona intermedios 12-1. La alquilación del grupo hidroxilo utilizando un haluro de alquilo, tal como bromuro de alquilo o yoduro de alquilo, en un solvente orgánico, tal como DMF, en presencia de una base, por ejemplo K_2CO_3 , da productos 12-2. La hidrólisis subsecuente usando NaOH concentrado en alcohol proporciona los productos ácidos 12-3.

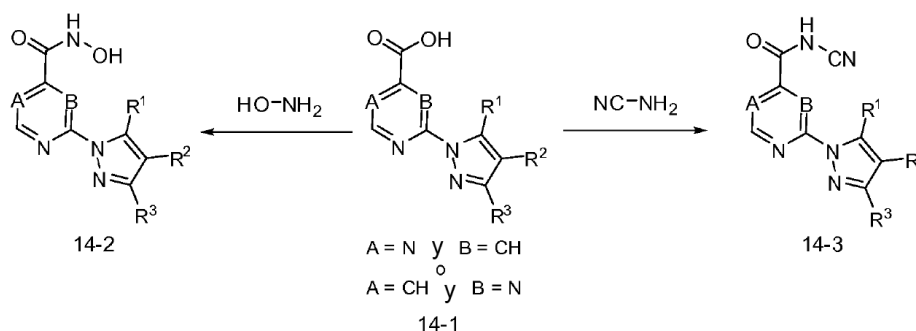
Esquema 13



En el Esquema 13 se proporciona un método para preparar compuestos tales como los compuestos 13-4 o 13-5. Reaccionan 2-hidrazinilpirimidin-4-carbonitrilo o 6-hidrazinilpirimidin-4-carbonitrilo con (2E)-3-(dimetilamino)prop- 2-

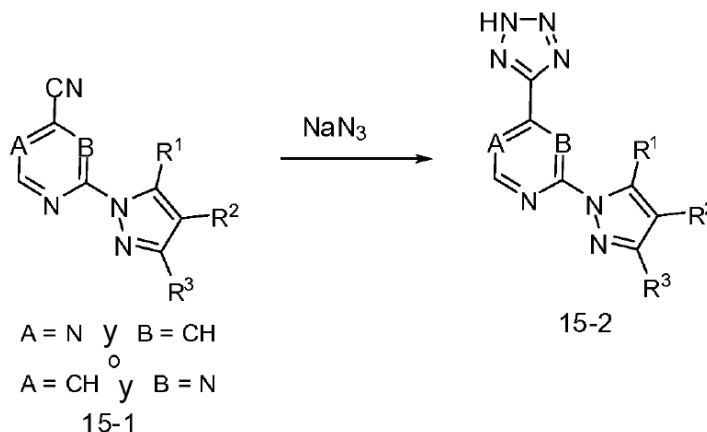
enoato de etilo en etanol en presencia de ácido acético para dar intermedios 13-1. Tras el tratamiento con una base fuerte, tal como t-butoxido de potasio, se obtienen los intermedios de hidroxipirazol 13-2. Una reacción de Mitsunobu, en la que los intermedios 13-2 se tratan con un alcohol, un azadicarboxilato, tal como DIAD, un ligando, tal como trifenilfosfina, en un solvente orgánico, tal como THF, da una mezcla de productos de O-alkilación y N-alkilación. La separación mediante cromatografía en columna instantánea proporciona los productos de O-alkilación 13-3 deseados, que luego se hidroliza a los ácidos 13-4. A continuación, los ácidos se tratan con un exceso de diazometano (por ejemplo, 10 equiv.) en un solvente orgánico tal como THF para dar los ésteres metílicos, compuestos 13-5.

Esquema 14



Los métodos para preparar compuestos de fórmula 14-2 y 14-3 se proporcionan en el Esquema 14. El tratamiento de los ácidos 14-1 con hidrócloruro de hidroxilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, en un solvente, tal como DMF, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas proporciona los compuestos 14-2. Los compuestos 14-1 también se pueden usar para preparar N-acilcianamidas tales como los compuestos 14-3. El tratamiento de 14-1 con cianamida en presencia de un reactivo de acoplamiento ácido, tal como HATU, en un solvente, tal como DMF, a temperatura ambiente durante 1 a 24 horas proporciona los compuestos 14-3.

Esquema 15



En el Esquema 15 se proporciona un método para preparar compuestos de fórmula 15-2. El tratamiento de los intermedios de nitrilo 15-1 con azida de sodio y cloruro de amonio en DMF seguido de calentamiento hasta 90°C durante 2 a 24 horas proporciona los derivados de tetrazol deseados 15-2.

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes que de otro modo se enseñan aquí.

En cada uno de los procedimientos o esquemas de reacción anteriores, los diversos sustituyentes pueden seleccionarse entre los diversos sustituyentes que de otro modo se enseñan aquí.

Histona desmetilasa

La cromatina es el complejo de ADN y proteína que conforma los cromosomas. Las histonas son el principal componente proteico de la cromatina y actúan como bobinas alrededor de las cuales se enrolla el ADN. Los cambios en la estructura de la cromatina se ven afectados por modificaciones covalentes de las proteínas histonas y por proteínas que no se unen a las histonas. Se conocen varias clases de enzimas que pueden modificar covalentemente las histonas en diversos sitios.

Las proteínas se pueden modificar postraduccionalmente mediante metilación en grupos amino de lisinas y grupos guanidino de argininas o carboximetiladas en aspartato, glutamato o en el C-terminal de la proteína. La metilación de proteínas postraduccionales se ha implicado en una variedad de procesos celulares, tales como el procesamiento de ARN, la señalización mediada por receptores y la diferenciación celular. Es ampliamente conocido que la metilación de proteínas postraduccionales ocurre en histonas, reacciones que se sabe que son catalizadas por histonas metiltransferasas, que transfieren grupos metilo de S-adenosil metionina (SAM) a histonas. Se sabe que la metilación de histonas participa en un amplio rango de procesos biológicos que incluyen formación de heterocromatina, inactivación del cromosoma X y regulación transcripcional (Lachner et al., (2003) J. Cell Sci. 116:2117-2124; Margueron et al., (2005) Curr. Opin. Genet. Dev. 15:163-176).

A diferencia de la acetilación, que generalmente se correlaciona con la activación transcripcional, si la metilación de histonas conduce a la activación o represión de la transcripción depende del sitio particular de metilación y del grado de metilación (por ejemplo, si un residuo de lisina de histona particular es mono, di o tri metilado). Sin embargo, en general, la metilación en H3K9, H3K27 y H4K20 está enlazada con el silenciamiento de genes, mientras que la metilación en H3K4, H3K36 y H3K79 generalmente se asocia con la expresión activa de genes. Además, la tri y dimetilación de H3K4 generalmente marca los sitios de inicio de la transcripción de genes transcritos activamente, mientras que la monometilación de H3K4 se asocia con secuencias potenciadoras.

Una "desmetilasa" o "proteína desmetilasa", como se denomina en el presente documento, se refiere a una enzima que elimina al menos un grupo metilo de la cadena lateral de un aminoácido. Algunas desmetilasas actúan sobre las histonas, por ejemplo, actúan como una histona H3 o H4 desmetilasa. Por ejemplo, una desmetilasa H3 puede desmetilar uno o más de H3K4, H3K9, H3K27, H3K36 y/o H3K79. Alternativamente, una desmetilasa H4 puede desmetilar la histona H4K20. Se sabe que las desmetilasas desmetilan bien sea un sustrato mono, di y/o trimetilado. Además, las histonas desmetilasas pueden actuar sobre un sustrato de histona de núcleo metilado, un sustrato de mononucleosoma, un sustrato de dinucleosoma y/o un sustrato de oligonucleosoma, sustrato de péptido y/o cromatina (por ejemplo, en un ensayo basado en células).

La primera lisina desmetilasa descubierta fue la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1/KDM1), que desmetila H3K4 o H3K9 tanto mono como di-metilado, utilizando flavina como cofactor. Se predijo una segunda clase de dominio Jumonji C (JmjC) que contenía histonas desmetilasas, y se confirmó cuando se encontró una desmetilasa H3K36 utilizando un ensayo de liberación de formaldehído, que se denominó dominio JmjC que contiene histona desmetilasa 1 (JHDM1/KDM2A).

Subsecuentemente, se identificaron más proteínas que contenían el dominio JmjC y se pueden aglomerar filogenéticamente en siete subfamilias: JHDM1, JHDM2, JHDM3, JMJD2, JARID, PHF2/PHF8, UTX/UTY y solo el dominio JmjC.

Familia JMJD2

La familia de proteínas JMJD2 es una familia de histonas-desmetilasas conocidas por desmetilar H3-K9 trimetiladas y di-metiladas, y fueron las primeras histonas tri-metil desmetilasas identificadas. En particular, se descubrió que la expresión ectópica de los miembros de la familia JMJD2 reduce drásticamente los niveles de H3-K9 tri y di-metilado, mientras que aumenta los niveles de H3-K9 mono-metilado, que deslocaliza la Proteína Heterocromatina 1 (HP1) y reduce los niveles generales de heterocromatina in vivo. Los miembros de la subfamilia JMJD2 de proteínas jumonji incluyen JMJD2C y sus homólogos JMJD2A, JMJD2B, JMJD2D y JMJD2E. Las características estructurales comunes que se encuentran en la subfamilia JMJD2 de proteínas Jumonji incluyen las secuencias JmjN, JmjC, PHD y Tdr.

Se sabe que JMJD2C, también conocido como GASC1 y KDM4C, desmetila H3K9 y H3K36 trimetilados. La desmetilación de histonas por JMJD2C ocurre mediante una reacción de hidroxilación dependiente de hierro y α -cetoglutarato, en donde la descarboxilación oxidativa de α -cetoglutarato por JMJD2C produce dióxido de carbono, succinato y ferrilo y ferrilo subsecuentemente hidroxila un grupo metilo de lisina H3K9, liberando formaldehído. Se sabe que JMJD2C modula la regulación de la adipogénesis por el receptor nuclear PPAPy y se sabe que participa en la regulación de la autorrenovación en células madre embrionarias.

Familia JARID

Como se usa en este documento, una "proteína JARID" incluye proteínas en la subfamilia JARID1 (por ejemplo, proteínas JARID1A, JARID1B, JARID 1C y JARID1D) y la subfamilia JARID2, así como sus homólogos. Se puede encontrar una descripción y un listado adicionales de las proteínas JARID en Klose et al. (2006) Nature Reviews/Genetics 7: 715-727. La familia JARID1 contiene varios dominios conservados: JmjN, ARID, JmjC, PHD y un dedo zing C5HC2.

JARID1A, también llamado KDM5A o RBP2, se encontró inicialmente como un asociado de unión de la proteína del retinoblastoma (R^b). Subsecuentemente, se descubrió que JARID1A funciona como una desmetilasa de H3K4 tri- y di-metilada, y se ha descubierto que promueve el crecimiento celular, mientras que inhibe la senescencia y la diferenciación. Por ejemplo, la abrogación de JARID1A de las células de ratón inhibe el crecimiento celular, induce la senescencia y la diferenciación y provoca la pérdida de la pluripotencia de las células madre embrionarias in vitro. Se ha descubierto que JARID1A se sobreexpresa en el cáncer gástrico y se ha descubierto que la pérdida de JARID1A

reduce la tumorigénesis en un modelo de cáncer de ratón. Además, los estudios han demostrado que la pérdida de la proteína de unión al retinoblastoma 2 (RBP2) histona desmetilasa suprime la tumorigénesis en ratones que carecen de Rb1 o Men1 (Lin et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 16 de agosto de 2011, 108 (33), 13379-86; doi: 10.1073/pnas.1110104108) y los autores del estudio concluyeron que los fármacos inhibidores de RBP2 tendrían actividad contra el cáncer.

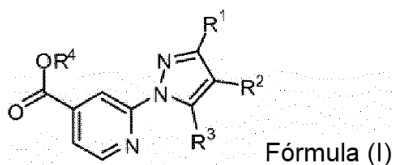
JARID1B, también denominado como KDM5B y PLU1, se encontró originalmente en experimentos para descubrir genes regulados por la tirosina quinasa HER2. Se ha encontrado consistentemente que JARID1B se expresa en líneas celulares de cáncer de mama, aunque se ha encontrado restricción de JARID1B en tejidos adultos normales, con la excepción de los testículos. Además, se ha encontrado que el 90% de los carcinomas ductales invasivos expresan JARID1B. Además, se ha encontrado que JARID1B está sobreexpresado en los cánceres de próstata, mientras que tiene una expresión más limitada en la próstata benigna, y también se ha encontrado que está sobreexpresado en el cáncer de vejiga y el cáncer de pulmón (tanto SCLC como NSCLC). También se ha encontrado que JARID1B reprime genes supresores de tumores tales como BRCA1, CAV1 y 14-3-3σ, y se descubrió que la anulación de JARID1B aumenta los niveles de H3K4 trimetilado en estos genes.

FBXL10 y FBXL11

La proteína 10 repetida con caja F y rica en leucina (FBXL10) y proteína 11 repetida con caja F y rica en leucina (FBXL11) son proteínas multifuncionales de la familia con caja F que desmetilan la histona H3 a través de un mecanismo basado en hidroxilación. FBXL10, también conocido como desmetilasa 2B específica de lisina (K) (KDM2B) o histona desmetilasa 1B que contiene el dominio Jumonji C (JHDM1B), desmetila preferentemente K4 trimetilado y K36 dimetilado de la histona H3, pero contiene una actividad débil o nula para H3-K36 mono y trimetilado. FBXL10 contiene tres dominios, un dominio JMJC catalítico, un dominio con caja F y un dominio de unión al ADN CXXC. El dominio JMJC N-terminal coordina el hierro y el α-cetoglutarato para catalizar la desmetilación a través del mecanismo basado en la hidroxilación. El dominio de unión al ADN de CXXC permite que FBXL10 se una preferentemente a la región transcrita del ARN ribosómico, lo que conduce a la represión de la transcripción del gen del ARN ribosómico y finalmente conduce a la inhibición del crecimiento y la proliferación celular. Se ha encontrado que FBXL10 se sobreexpresa en leucemia mieloide aguda, carcinoma de vejiga y adenocarcinoma ductal pancreático. Recientemente, se ha demostrado que FBXL10 regula la expresión de genes diana de Polycomb, esas proteínas son reguladores epigenéticos esenciales para la diferenciación de células madre. Esta regulación implica la participación de FBXL10 en la tumorigénesis a través de la regulación de estos genes diana de Polycomb.

FBXL11, también conocido como KDM2A o JHDM1A, desmetila el K36 mono y dimetilado de la histona H3. El dominio de unión al ADN de CXXC reconoce el ADN no metilado y se dirige a las regiones de la isla CpG donde elimina específicamente la metilación de H3K3. Además, se requiere FBXL11 para mantener un estado heterocromático, mantener la integridad centromérica y la estabilidad genómica durante la mitosis. Además, FBXL11 es un regulador negativo clave de NF-κB. Se ha observado una sobreexpresión de FBXL11 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) donde FBXL11 sobreexpresión regula el fósforo-ERK1/2 reprimiendo la expresión de DUSP3 en líneas celulares de NSCLC. La subregulación de la expresión génica gluconeogénica por FBXL11 da como resultado la supresión de dos enzimas gluconeogénicas que limitan la tasa, críticas para mantener la homeostasis de la glucosa en sangre.

También se describe un método para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona-desmetilasa con un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R² es hidrógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

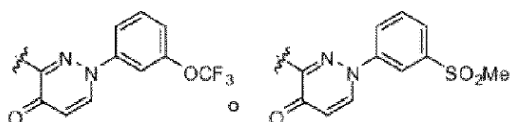
con la provisión:

si R^2 y R^3 son ambos hidrógeno, entonces R^1 no es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; o

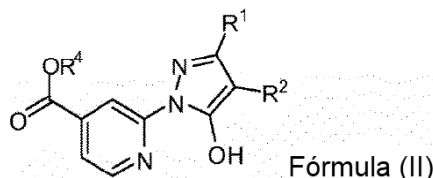
5 si R^1 y R^3 son ambos hidrógeno, entonces R^2 no es metilo o trifluorometilo; o

si R^1 y R^3 son ambos metilo, entonces R^2 no es hidrógeno, metilo o etilo; o

si R^1 y R^2 son hidrógeno, entonces R^3 no es



10 También se describe un método para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona-desmetilasa con un compuesto de Fórmula (II) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

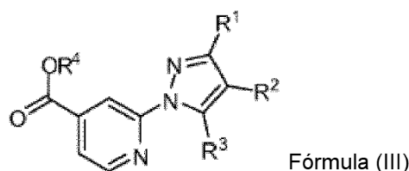
15 R^1 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo; y

20 cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

También se describe un método para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona-desmetilasa con un compuesto de Fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



25 en la que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

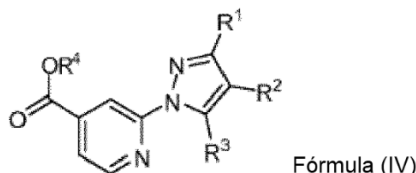
30 R^3 es C₂-C₁₀ alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo; y

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

También se describe un método para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona-desmetilasa con un compuesto de Fórmula (IV) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5



en la que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

10 R^2 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^3 es -O-X-Y;

R^4 es hidrógeno o alquilo;

15 cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo;

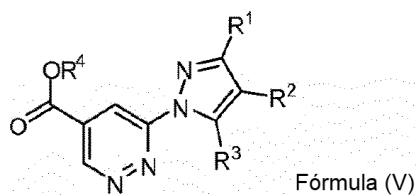
X es alquileo C₁-C₈ o



donde n es 0 para 4; y

Y es hidrógeno, carbociclilo, arilo o heteroarilo.

20 También se describe un método para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona-desmetilasa con un compuesto de Fórmula (V) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

25 R^1 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

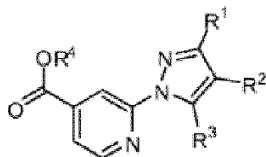
R^2 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

30 R^3 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo; y

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

También se describe un método para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona-desmetilasa con un compuesto de Fórmula (VI) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VI)

5 en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

10 R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

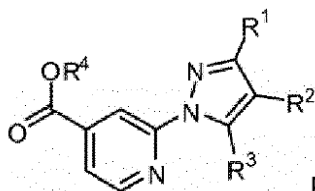
15 También se describe un método para inhibir una enzima histona-desmetilasa que comprende poner en contacto una enzima histona-desmetilasa con un compuesto de Fórmula (VII)-(XIV) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

También se describe el método para inhibir una enzima histona-desmetilasa, en el que la enzima histona-desmetilasa comprende un dominio JmjC. En una realización adicional está el método para inhibir una enzima histona-desmetilasa, en el que la enzima histona-desmetilasa se selecciona de JARID1A, JARID1B, JMJD2C, JMJD2A o FBXL10.

Métodos de tratamiento

En el presente documento se describen métodos para modular la desmetilación en una célula o en un sujeto, bien sea en general o con respecto a uno o más genes diana específicos. La desmetilación se puede modular para controlar una variedad de funciones celulares, que incluyen, sin limitación: diferenciación; proliferación; apoptosis; tumorigénesis, leucemogénesis u otros eventos de transformación oncogénica; pérdida de cabello; o diferenciación sexual. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la invención proporciona un método para tratar una enfermedad regulada por metilación y/o desmetilación de histonas en un sujeto que lo necesita, modulando la actividad de una desmetilasa que comprende un dominio JmjC (por ejemplo, se describe una histona desmetilasa tal como una proteína proteína JHDM).

30 También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (I)

en la que,

35 R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R² es hidrógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

5 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

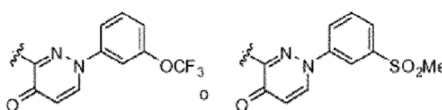
con la provisión:

si R² y R³ son ambos hidrógeno, entonces R¹ no es hidrógeno, metilo, trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; o

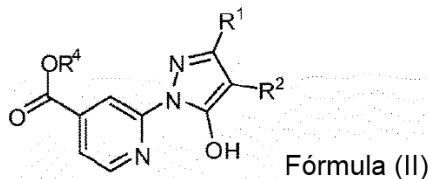
si R¹ y R³ son ambos hidrógeno, entonces R² no es metilo o trifluorometilo; o

si R¹ y R³ son ambos metilo, entonces R² no es hidrógeno, metilo o etilo; o

10 si R¹ y R² son hidrógeno, entonces R³ no es



También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (II) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



15

en la que,

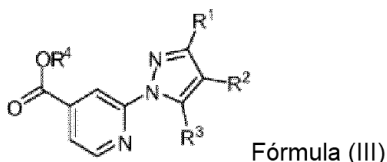
R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

20 R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo; y

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

25 También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (III) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que,

30 R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

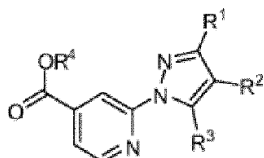
R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es C₂-C₁₀ alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo; y

5 cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (IV) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (IV)

10 en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

15 R³ es -O-X-Y;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

X es alquilenos C₁-C₈ o



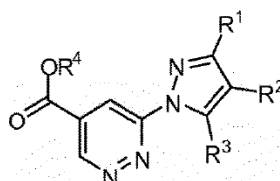
20

donde es 0 a 4; y

Y es hidrógeno, carbociclilo, arilo o heteroarilo.

También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (V) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25



Fórmula (V)

en la que,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

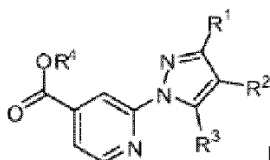
30 R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo; y

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (VI) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



Fórmula (VI)

en la que,

R^1 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R^4 es hidrógeno o alquilo;

cada R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo.

También se describe el método para tratar el cáncer en un sujeto en el que el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

También se describe un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gen del retinoblastoma (RBI).

También se describe un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), o un compuesto farmacéuticamente aceptable. sal del mismo, en el que el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gen de neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MenI).

También se describe un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (VII)-(XIV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gen del retinoblastoma (RBI).

También se describe un método para inhibir el crecimiento de un tumor que comprende administrar una composición que comprende un compuesto de Fórmula (VII)-(XIV), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el tumor se caracteriza por una pérdida de la función del gen de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MenI).

También se describe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar al sujeto que lo necesita una composición que comprende un compuesto de Fórmula (VII)-(XIV) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describe además el método para tratar el cáncer en un sujeto en el que el cáncer se selecciona de cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón o melanoma.

Composiciones farmacéuticas

En ciertas realizaciones, un compuesto derivado de pirazolilpiridina, pirazolilpiridazina o pirazolilpirimidina sustituida como se describe en el presente documento se administra como un producto químico puro. En otras realizaciones, el compuesto derivado de pirazolilpiridina, pirazolilpiridazina o pirazolilpirimidina sustituida como se describe se combina con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en el presente documento como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), un excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable)) seleccionado sobre la base de una ruta de administración elegida y una práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

En consecuencia, se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de pirazolilpiridina sustituido, o un estereoisómero, profármaco, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de pirazolilpiridazina sustituida, o un estereoisómero, profármaco, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos y/o ingredientes profilácticos. También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto derivado de pirazolilpirimidina sustituida, o un estereoisómero, profármaco, sal, hidrato, solvato o N-óxido farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros agentes terapéuticos y/o ingredientes profilácticos. Los portadores (o excipientes) son aceptables o adecuados si los portadores son compatibles con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmulas (I), (II) o (IV) como se describe en el presente documento o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmulas (VII)-(XIV) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto derivado de pirazolilpiridina sustituido como se describe en las fórmulas (I), (II) o (IV) como se describe anteriormente es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como productos intermedios o subproductos contaminantes que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis. El compuesto descrito por las fórmulas (VII)-(XIV) es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas orgánicas pequeñas, como contaminantes intermedios o subproductos que se crean, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método de síntesis.

Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, saquitos o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado que se disuelva fácilmente en el tracto digestivo. Se pueden usar vehículos sólidos no tóxicos adecuados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto derivado de pirazolilpiridina sustituido como se describe en este documento puede diferir, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado general de salud, edad y otros factores que una persona con experiencia en la técnica médica utilizarán para determinar la dosis.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir) según lo determinen los expertos en la técnica médica. Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proporcionan la composición o composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un resultado clínico mejorado, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o más tiempo libre de enfermedad y/o supervivencia general, o disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, peso o volumen sanguíneo del paciente.

Las dosis orales pueden variar típicamente de aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

Otras realizaciones y usos serán evidentes para un experto en la técnica a la luz de las presentes divulgaciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan simplemente como ilustrativos de diversas realizaciones y no se interpretará que limitan la invención de ninguna manera.

Ejemplos

I. Síntesis química

A menos que se indique otra cosa, los reactivos y solventes se utilizaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron solventes anhidros y cristalería secada al horno para transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se

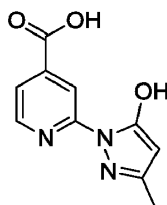
optimizaron. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron en sílica gel a menos que se indique otra cosa. Los espectros se expresan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se expresan en hercios. Para los espectros de protones, se utilizó el pico de solvente como pico de referencia.

Preparación 1: ácido 2-Hidrazinilpiridin-4-carboxílico



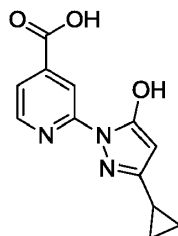
A una solución de ácido 2-cloropiridin-4-carboxílico (1.57 g, 100 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió gota a gota hidrato de hidrazina (1.0 g, 200 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$) para producir el compuesto del título (650 mg, 42%) como un sólido blanco. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$, 154; Encontrado, 154.

Ejemplo 1: ácido 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



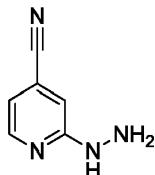
Una mezcla de ácido 2-hidrazinilpiridin-4-carboxílico (306 mg, 2 mmol, Preparación 1) y 3-oxobutanoato de etilo (390 mg, 3 mmol) en AcOH (5 mL) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (72 mg, 16%) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2.72 (3 H, s), 4.86 (1 H, s), 7.71 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 8.55 (1 H, d, J = 4.8 Hz), 8.81 (1 H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$, 220; Encontrado, 220.

Ejemplo 2: ácido 2-(3-ciclopropil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24% a partir de ácido 2-Hidrazinilpiridin-4-carboxílico y 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 1. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0.83-0.88 (2H, m), 1.05-1.09 (2H, m), 1.88-1.91 (1H, m), 4.86 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.75 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 246; Encontrado, 246.

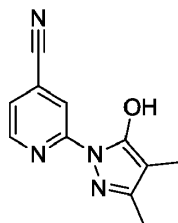
Preparación 2: 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo



A una solución de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (20.0 g, 144 mmol) en 1-butanol (150 ml) se le añadió una solución 1 M de hidrato de hidrazina en THF (303 ml, 303 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Luego se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20/1$) para producir el compuesto del título (3.5 g, 18%) como un sólido blanco. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4$, 135; Encontrado, 135.

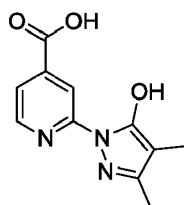
Ejemplo 3: ácido 2-(5-Hidroxi-3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 2-(5-Hidroxi-3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



5 Una mezcla de 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (134 mg, 1 mmol, Preparación 2) y éster etílico del ácido 2-metil-3-oxo-butírico (158 mg, 1.1 mmol) en EtOH (5 ml) y AcOH (1 mL) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (100 mg, 47%) como un sólido de color naranja. [M+H]⁺ Calculado para C₁₁H₁₀N₄O, 215; Encontrado, 215.

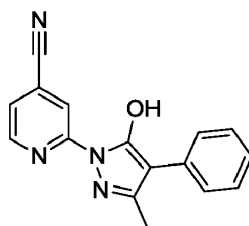
B. ácido 2-(5-hidroxi-3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



10 A una solución de 2-(5-hidroxi-3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il) piridin-4-carbonitrilo (100 mg, 0.47 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió NaOH 5 M (2 mL) a temperatura ambiente, luego se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl 1 N a pH = 3, se filtró para dar un sólido de color amarillo, luego se recrystalizó en EtOH para producir el compuesto del título (22 mg, 21%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.84 (3 H, s), 2.23 (3 H, s), 7.71 (1 H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.52 (1 H, d, J = 5.2 Hz), 8.65 (1 H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₁H₁₁N₃O₃, 234; Encontrado, 234.

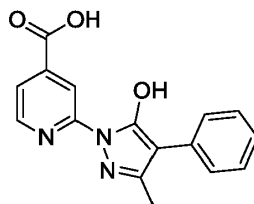
Ejemplo 4: ácido 2-(5-Hidroxi-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 2-(5-Hidroxi-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y etil éster del ácido 3-oxo-2-fenil-butírico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂N₄O, 277; Encontrado, 277.

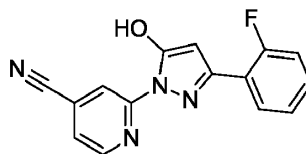
B. ácido 2-(5-Hidroxi-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 59% a partir de 2-(5-hidroxi-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte B. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2.31 (3H, s), 7.15 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.64 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.81-8.82 (1H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₃N₃O₃, 296; Encontrado, 296.

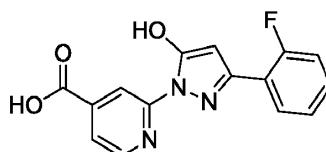
Ejemplo 5: ácido 2-(3-(2-Fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 2-[3-(2-Fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 48% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 3-(2-fluorofenil)-3-oxopropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.15-6.17 (1H, m), 7.13-7.41 (4H, m), 8.07-8.12 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.48-8.50 (1H, m), 11.64 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₅H₉FN₄O, 281; Encontrado, 281.

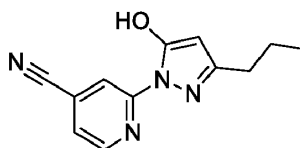
B. ácido 2-(3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75% a partir de 2-[3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 6.06 (1H, s), 7.29-7.34 (2H, m), 7.44-7.45 (1H, m), 7.78-7.79 (1H, m), 8.01-8.05 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₅H₁₀FN₃O₃, 300; Encontrado, 300.

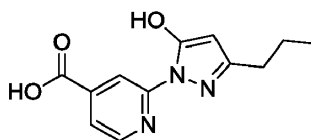
Ejemplo 6: ácido 2-(5-Hidroxi-3-propil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 2-(5-Hidroxi-3-propil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 3-oxohexanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H] Calculado para C₁₂H₁₂N₄O, 229; Encontrado, 229.

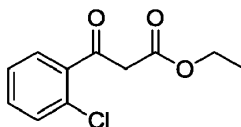
B. ácido 2-(5-Hidroxi-3-propil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78% a partir de 2-(5-hidroxi-3-propil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte B. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.05 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.71-1.80 (2H, m), 2.61 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.87 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.58 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.83-8.85 (1H, m). [M+H] Calculado para C₁₂H₁₃N₃O₃, 248; Encontrado, 248.

Ejemplo 7: ácido 2-(3-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

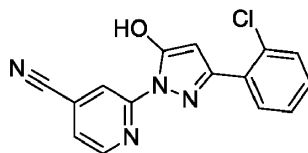
A. 3-(2-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo



30 Se suspendieron hidruro de sodio (1.45 g, 36 mmol) y carbonato de dietilo (2.14 g, 18 mmol) en 10 ml de THF. Se añadió gradualmente 1-(2-clorofenil)etanona (1.4 g, 9 mmol) al matraz de reacción, manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 40°C durante 2 h. Luego se le añadió 1 ml de etanol y se calentó bajo condiciones de reflujo durante 4 h. Después de enfriar, se añadió 1 ml de etanol y la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con éter. Los extractos de éter se combinaron, se lavaron con agua, se secaron con sulfato de magnesio anhidro y se

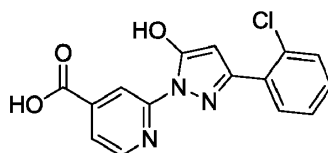
evaporaron. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EA = 50/1) para producir el compuesto del título (680 mg, 34%) en forma de un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (3 H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.03 (2 H, s), 4.19 (2 H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.31-7.36 (2 H, m), 7.42-7.45 (2 H, m). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$, 227; Encontrado, 227.

5 B. 2-[3-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 3-(2-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ 297; Encontrado, 297.

10 C. ácido 2-(3-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

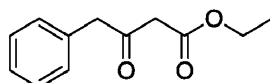


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 72% a partir de 2-[3-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4.81 (1H, s), 7.35-7.37 (2H, m), 7.48-7.49 (1H, m), 7.78-7.79 (2H, m), 8.54-8.55 (2H, m). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 316; Encontrado, 316.

15

Ejemplo 8: ácido 2-(3-Bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 3-oxo-4-fenilbutanoato de etilo

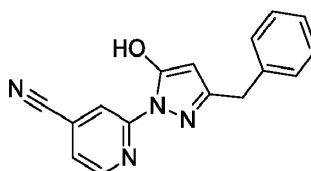


A una solución de cloruro de fenilacetilo (1 ml, 7.56 mmol) se añadió gota a gota una solución de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1.09 g, 7.56 mmol) y piridina (1.3 ml) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C . La solución se agitó durante 30 min a 0°C , luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después, la mezcla de reacción se lavó con HCl acuoso al 10% (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en EtOH (20 ml) y se calentó bajo condiciones de reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EA = 1/4) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, 38%) como un aceite de color amarillo. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 207; Encontrado, 207.

20

25

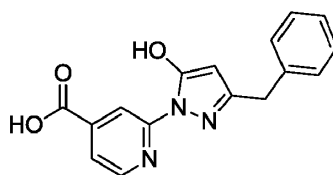
B. 2-(3-Bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 3-oxo-4-fenilbutanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$, 277; Encontrado, 277.

30

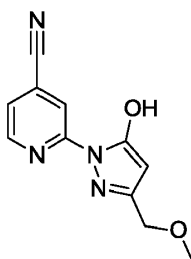
C. ácido 2-(3-Bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78% a partir de 2-(3-bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3.96 (2H, s), 4.88 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.34-7.37 (4H, m), 7.75-7.77 (1H, m), 8.58 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.76 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, 296; Encontrado, 296.

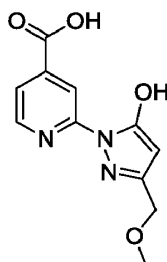
Ejemplo 9: ácido 2-(5-hidroxi-3-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 2-[5-Hidroxi-3-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, 231; Encontrado, 231.

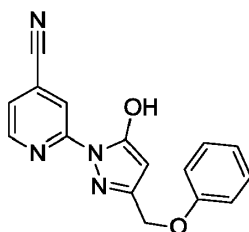
B: ácido 2-(5-Hidroxi-3-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19% a partir de 2-[5-hidroxi-3-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3.33 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.78 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 5.2, 0.8$ Hz), 8.46-7.48 (2H, m). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$, 250; Encontrado, 250.

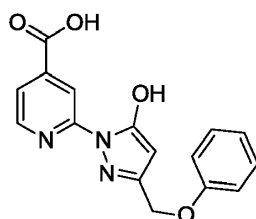
Ejemplo 10: ácido 2-(5-Hidroxi-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 2-[5-Hidroxi-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 58% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y l 3-oxo-4-fenoxibutanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte A. [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$, 293; Encontrado, 293.

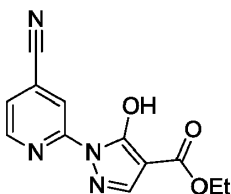
B. ácido 2-(5-Hidroxi-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 49% a partir de 2-[5-hidroxi-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 3, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4.75 (1H, s), 4.95 (2H, s), 6.85 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.92 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 8.41-8.46 (2H, m). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$, 312; Encontrado, 312.

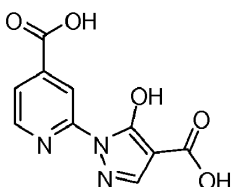
Ejemplo 11: ácido 2-(5-Hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 1-(4-cianopiridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



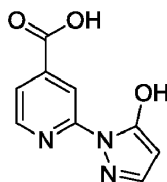
Se agitó una mezcla de 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (5.36 g, 40 mmol, Preparación 2), (etoximetilideno)propanodioato de dietilo (8.64 g, 40 mmol) y K_2CO_3 (10.76 g, 80 mmol) en H_2O (100 ml). a 100°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para producir el compuesto del título (2.5 g, 24%) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.02 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.38 (1 H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 7.53 (1 H, s), 8.53 (1 H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.79 (1 H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$, 259; Encontrado, 259.

B. ácido 2-(4-carboxi-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico



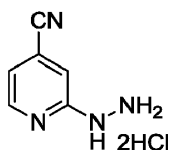
A una solución de 1-(4-cianopiridin-2-il)-5-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2.0 g, 7.7 mmol) en EtOH (50 ml) se añadió NaOH 5 M (20 ml) a temperatura ambiente, luego se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl 1 N a pH = 3, se filtró para dar un sólido de color amarillo, luego se cristalizó en EtOH para producir el compuesto del título (1.7 g, 88%) como un sólido de color amarillo. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5$, 250; Encontrado, 250.

C. ácido 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



Una solución de ácido 2-(4-carboxi-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico (1.7 g, 6.8 mmol) en HCl concentrado (50 ml) se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y se recrystalizó en EtOH para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 47%) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4.86 (1 H, s), 7.68 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.60 (1 H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.73 (1H, br). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$, 206; Encontrado, 206.

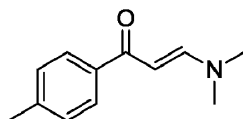
Preparación 3: Sal hidrocloreto de 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo



A una solución de 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (2.13 g, 16 mmol, Preparación 2) en EtOAc (10 ml) se le añadió HCl (4 M en EtOAc, 15 ml) a temperatura ambiente. Luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc y se secó para dar el compuesto del título (3.13 g, 95%) como un sólido de color amarillo.

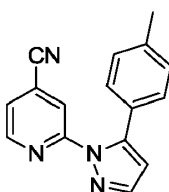
Ejemplo 12: ácido 2-(5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona



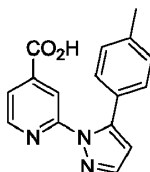
Se agitó una solución de 1-(4-metilfenil)etanona (1.34 g, 10 mmol) en DMF-DMA (10 ml) a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EA = 4:1~2:1) para dar el compuesto del título (1.40 g, 74%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (3H, s), 2.95- 3.11 (6H, m), 6.72 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.78- 7.82 (m, 3H).

B. 2-[5-(4-Metilfenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



Una mezcla de sal hidrocloreto de 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (124 mg, 0.6 mmol, Preparación 3) y (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-metilfenil) prop-2-en-1-ona (95 mg, 0.5 mmol) en 2-metoxietanol (3 ml) se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se disolvió en EtOAc y luego se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró, se trituró con EA/PE (1:10, 5 ml), se filtró y se secó para dar el compuesto del título (120 mg, 92%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (3H, s), 6.49 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.16 (4H, s), 7.38 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.90 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.2 Hz).

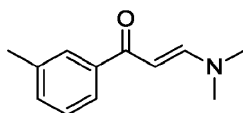
C. ácido 2-(5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



A una solución de 2-[5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (120 mg, 0.46 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió NaOH 10 M (1 ml) a temperatura ambiente, luego se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl 1 N a pH = 3, se extrajo con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró, se trituró con EA/PE (1: 1, 5 ml), se filtró y se secó para dar el compuesto del título (60 mg, 47%) como un sólido de color marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.30 (3H, s), 6.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.13 (4H, s), 7.77 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.97 (1H, br s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₃N₃O₂, 280; Encontrado, 280.

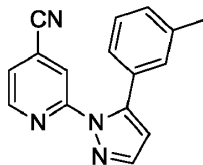
Ejemplo 13: ácido 2-(5-m-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-3-(Dimetilamino)-1-(3-metilfenil)prop-2-en-1-ona



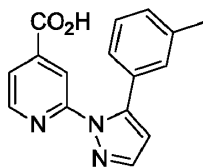
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35% a partir de 1-(3-metilfenil)etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39 (3H, s), 2.79-3.11 (6H, m), 5.70 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 12.4$ Hz).

B. 2-[5-(3-Metilfenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento cunatitativo a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-metilfenil)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 6.51 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.22 (3H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

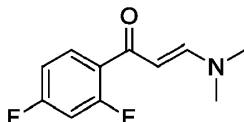
C. ácido 2-(5-m-Toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44% a partir de 2-[5-(3-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.27 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.13-7.21 (3H, m), 7.78 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 13.90 (1H, br s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 280; Encontrado, 280.

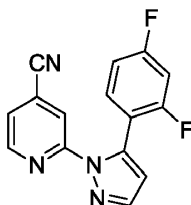
Ejemplo 14: ácido 2-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-1-(2,4-Difluorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona



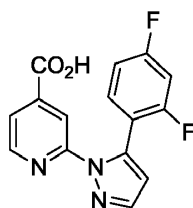
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 82% a partir de 1-(2,4-difluorofenil)etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.90 (3H, s), 3.11(3H, s), 5.59-5.62 (1H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 6.88-6.93 (m, 1H), 7.75-7.83 (2H, m).

B. 2-[5-(2,4-Difluorofenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 83% a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-1-(2,4-difluorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.51 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.77-6.82 (1H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.27 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz).

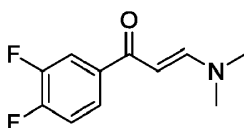
C. ácido 2-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 2-[5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.13-7.18 (1H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.92 (1H, br s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₉F₂N₃O₂, 302; Encontrado, 302.

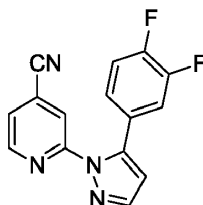
Ejemplo 15: ácido 2-(5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-1-(3,4-Difluorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona



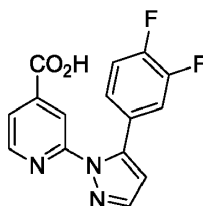
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 84% a partir de 1-(3,4-difluorofenil)etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.93 (3H, s), 3.16 (3H, s), 5.62 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.63-7.76 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 12.0 Hz).

B. 2-[5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 83% a partir de sal hidroc্লoruro de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-1-(3,4-difluorofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.01-7.04 (1H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.12 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.8 Hz).

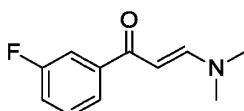
C. ácido 2-(5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 48% a partir de 2-[5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.74 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.11-7.13 (1H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.97 (1H, br s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₉F₂N₃O₂, 302; Encontrado, 302.

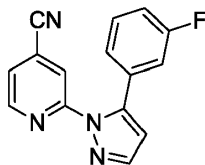
25 Ejemplo 16: ácido 2-(5-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)prop-2-en-1-ona



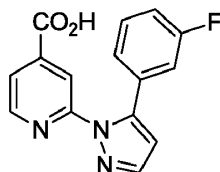
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 92% a partir de 1-(3-fluorofenil)etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.93 (3H, s), 3.15 (3H, s), 5.65 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 7.11-7.16 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.57-7.67 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 12.4$ Hz).

5 B. 2-[5-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98% a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-fluorofenil)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.53 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.99-7.10 (3H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

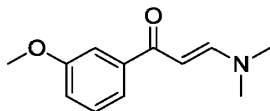
C. ácido 2-(5-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 57% a partir de 2-[5-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.76 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.77-7.19 (3H, m), 7.36-7.39 (1H, m), 7.78 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 13.86 (1H, br s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$, 284; Encontrado, 284.

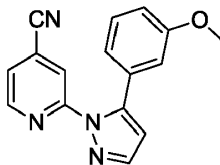
Ejemplo 17: ácido 2-(5-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona



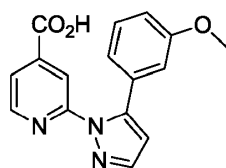
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 89% a partir de 1-(3-metoxifenil)etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.94 (3H, s), 3.13 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.69 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.29-7.46 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J = 12.4$ Hz).

B. 2-[5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



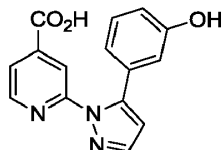
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 98% a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxifenil)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.78 (3H, s), 6.53 (1H, s), 6.81-6.85 (2H, m), 6.90-6.93 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 5.6, 1.2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.44 (1H, dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz).

30 C. ácido 2-[5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 93% a partir de 2-[5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.67 (3H, s), 6.71-6.92 (4H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5.1 Hz).

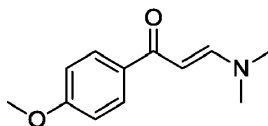
5 D. ácido 2-(5-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



10 A una solución de ácido 2-[5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico (160 mg, 0.54 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió BBr_3 1 M en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C , luego se agitó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se disolvió con EtOAc, luego se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (54 mg, 35%) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.60-6.65 (3H, m), 6.71 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.11 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.78-7.82 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.46 (1H, s), 13.93 (1H, br s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 282; Encontrado, 282.

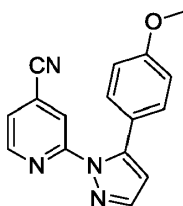
Ejemplo 18: ácido 2-(5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

15 A. (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona



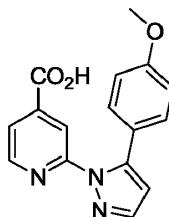
20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 88% a partir de 1-(4-metoxifenil)etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.88-3.06 (6H, br s), 3.85 (3H, s), 5.71 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz).

B. 2-[5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



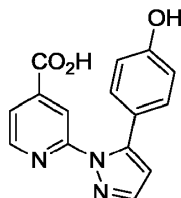
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100% a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.84 (3H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.88 (2H, dd, J = 6.8, 2.0 Hz), 7.20 (2H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 5.2, 1.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.91 (1H, s), 8.44 (1H, dd, J = 4.8, 0.8 Hz).

C. ácido 2-[5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 79% a partir de 2-[5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.76 (3H, s), 6.61 (1H, s), 6.88-6.91 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5.1 Hz).

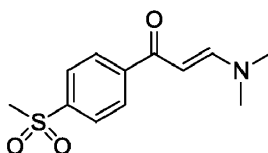
5 D. ácido 2-(5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32% a partir de 2-[5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 17, parte D. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 6.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76-7.78 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.63 (1H, s), 13.89 (1H, br s). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 282; Encontrado, 282.

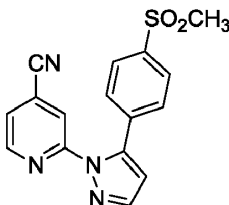
Ejemplo 19: ácido 2-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-3-(dimetilamino)-1-[4-(metilsulfonil)fenil] prop-2-en-1-ona



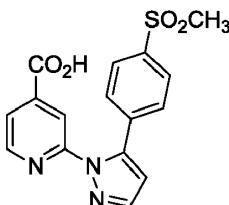
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 87% a partir de 1-[4-(metilsulfonil)fenil]etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.96 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.19 (3H, s), 5.66 (1H, d, J = 12 Hz), 7.83 (1H, d, J = 12 Hz), 7.96-8.04 (4H, m).

B. 2-[5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100% a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-3-(dimetilamino)-1-[4-(metilsulfonil)fenil]prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.10 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.2 Hz).

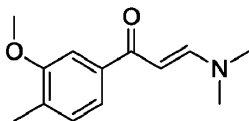
C. ácido 2-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 44% a partir de 2-[5-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.25 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.87-7.93 (3H, m), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.98 (1H, br s). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 344; Encontrado, 344.

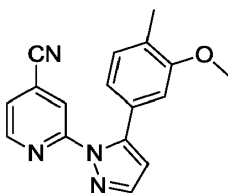
30 Ejemplo 20: ácido 2-(5-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxi-4-metilfenil)prop-2-en-1-ona



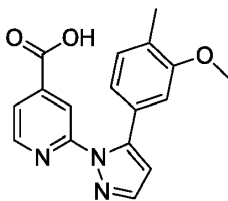
5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 49% a partir de 1-(3-hidroxi-4-metilfenil)etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.25 (3H, s), 2.95- 3.10 (6H, m), 3.89 (3H, s), 5.72 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.2 Hz) 7.80 (1H, d, J = 12.4 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, 220; Encontrado, 220.

B. 2-[5-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



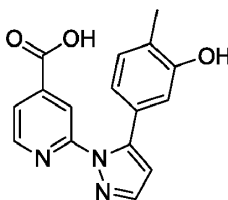
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 100% a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-3-(dimetilamino)-1-(3-metoxi-4-metilfenil)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.71-6.75 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.90 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 5.2 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$, 291; Encontrado, 291.

C. ácido 2-(5-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53% a partir de 2-[5-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.13 (3H, s), 3.63 (3H, s), 6.69-6.71 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.78-7.83 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.92 (1H, br s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 310; Encontrado, 310.

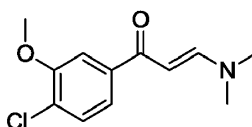
Ejemplo 21: ácido 2-(5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 24% a partir de ácido 2-(5-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 17, parte D. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.09 (3H, s), 6.57-6.61 (3H, m), 7.00 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.79 (2H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz), 8.02 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.30 (1H, s), 13.92 (1H, br s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$, 296; Encontrado, 296.

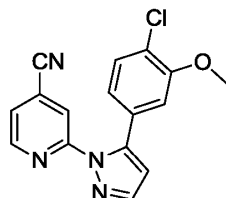
Ejemplo 22: ácido 2-(5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (2E)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona



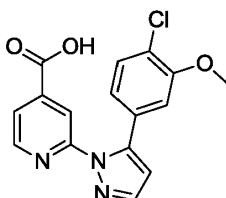
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de 1-(4-cloro-3-hidroxifenil)etanona y DMF-DMA de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.94 (3H, br s), δ 3.16 (3H, br s), 3.97 (3H, s), 5.67 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 7.38 (2H, s), 7.56 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 12.4$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$, 240; Encontrado, 240.

5 B. 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



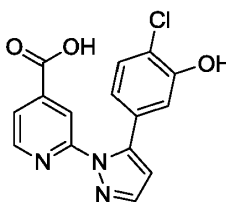
10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 74% a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-1-(4-cloro-3-metoxifenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.82 (3H, s), 6.53 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.39 (1H, dd, $J = 5.2, 0.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$, 311; Encontrado, 311.

C. ácido 2-(5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71% a partir de 2-[5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 12, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.79 (3H, s), 6.55 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.82 (2H, s), 8.15 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 330; Encontrado, 330.

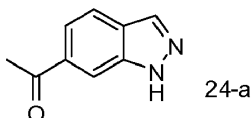
20 Ejemplo 23: ácido 2-(5-(4-cloro-3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 19% a partir de ácido 2-(5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 17, parte D. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 6.51 (1H, s), 6.60 (1H, dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.39 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 316; Encontrado, 316.

Ejemplo 24: ácido 2-[5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

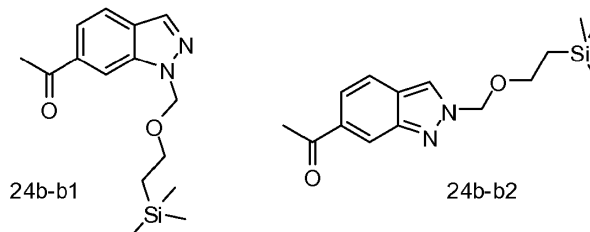
A. 1-(1H-indazol-6-il)etanona (24-a)



30 A una solución de 6-bromo-1H-indazol (5.0 g, 25.4 mmol) en 40 ml de THF se le añadió gota a gota n-BuLi (2.5 M, 30 ml, 76.2 mmol) a -65°C y la mezcla se agitó durante 2 h. Luego, se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (2.9 g, 27.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 2 h a -65°C y luego se inactivó con 40 ml de H_2O . La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EA = 40/1)

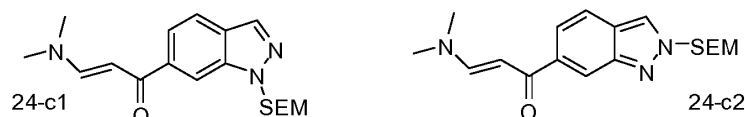
para dar el compuesto del título 24-a (370 mg, 9%) como un sólido de color amarillo. [M+H] Calculado para $C_9H_8N_2O$, 161; Encontrado, 161.

B. 1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)etanona (24-b1) y 1-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-il)etanona (24-b2)



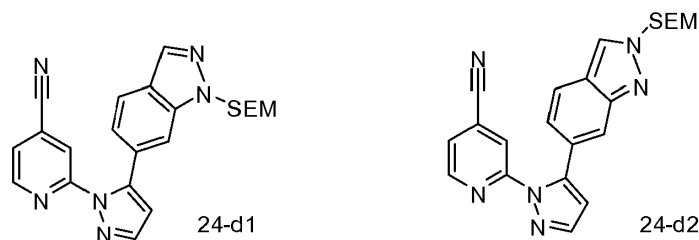
A una solución de 1-(1H-indazol-6-il)etanona 24-a (200 mg, 1.25 mmol) en 4 ml de DMF se le añadió NaH (77 mg, 1.9 mmol) a 0-5°C y la mezcla se agitó durante 1 h a 0-5°C. Luego se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (215 mg, 1.29 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h antes de la adición de 5 ml de H_2O . La mezcla de reacción se extrajo (3 x 10 ml de EtOAc), se secó y se concentró hasta sequedad para dar una mezcla de los productos 24-b1 y 24-b2 (280 mg, 77%) como un aceite de color amarillo, que se usó sin purificación adicional para la siguiente etapasintética. [M+H] Calculado para $C_{15}H_{22}N_2O_2Si$, 291; Encontrado, 291.

C. 3-(dimetilamino)-1-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)prop-2-en-1-ona (24-c1) y 3-(dimetilamino)-1-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-il)prop-2-en-1-ona (24-c2)



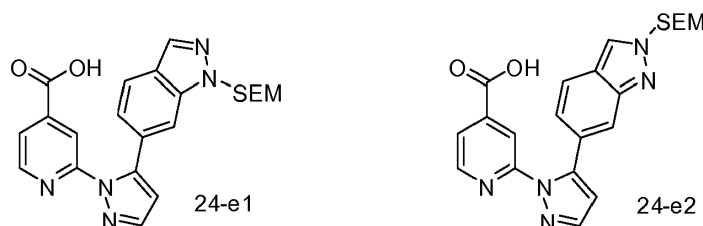
A una mezcla regioisomérica del compuesto 3 (700 mg, 2.4 mmol) en 10 ml de DMF se le añadieron 2 ml de DMF-DMA y la mezcla se calentó hasta 115°C y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad para dar el producto crudo 24-c1 y 24-c2 (900 mg, 100%) como un aceite de color amarillo, y se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa sintética. [M+H] Calculado para $C_{18}H_{27}N_3O_2Si$, 346; Encontrado, 346.

D. 2-(5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo (24-d1) y 2-(5-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo (24-d2)



Una mezcla de compuestos 24-c1 y 24-c2 (900 mg, 2.6 mmol) y 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (350 mg, 2.6 mmol) en EtOH (10 ml) y AcOH (2 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir los compuestos 24-d1 y 24-d2 (390 mg, 36%) y se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa sintética. [M+H] Calculado para $C_{22}H_{24}N_6OSi$, 417; Encontrado, 417.

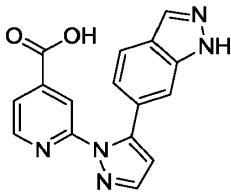
E. ácido 2-(5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico (24-e1) y ácido 2-(5-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico (24-e2)



A una solución de los compuestos 24-d1 y 24-d2 (390 mg, 0.94 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió NaOH 5 M (2 ml) a temperatura ambiente y después se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl

1 N a pH = 3, se filtró para dar un sólido de color amarillo y se recrystalizó en EtOH para producir los compuestos 24-e1 y 24-e2 (230 mg, 56%) como un sólido blanco, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa sintética. [M+H] Calculado para $C_{22}H_{25}N_5O_3Si$, 436; Encontrado, 436.

F. ácido 2-[5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



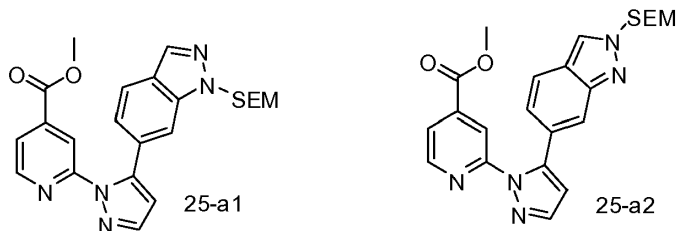
5

La solución de los compuestos 24-e1 y 24-e2 (50 mg, 0.12 mmol) en HCl/EtOAc (6 M, 10 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se agitaron con EtOAc/PE (0.5 ml/5 ml) durante 1 h. Después de la filtración, los sólidos se lavaron con hexano para dar el compuesto del título (13 mg, 37%) como un sólido de color amarillo. 1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4): δ 6.75 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 6.8, 1.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (2H, s), 8.14 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.0 Hz). [M+H] Calculado para $C_{16}H_{11}N_5O_2$, 306; Encontrado, 306.

10

Ejemplo 25: 2-[5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxilato de metilo

A. 2-(5-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)isonicotinato de metilo (25-a1) y 2-(5-(2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-2H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il)isonicotinato de metilo (25-a2)

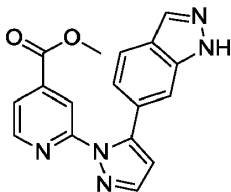


15

A una solución del compuesto 24-e1 y 24-e2 (50 mg, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 /DMF (2 ml/1 gota) se le añadió cloruro de oxalilo (0.5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a MeOH (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La eliminación de los volátiles proporcionó los compuestos 25-a1 y 25-a2 (60 mg, 100%) como un sólido de color amarillo, que se utilizó sin purificación adicional para la siguiente etapa sintética. [M+H] Calculado para $C_{23}H_{27}N_5O_3Si$, 450; Encontrado, 450.

20

B. 2-[5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxilato de metilo



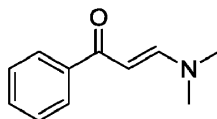
25

La solución de los compuestos 25-a1 y 25-a2 (60 mg, 0.12 mmol) en TFA/ CH_2Cl_2 (0.5 ml/2 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (10 mg, 28%) en forma de un sólido de color amarillo. 1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4): δ 3.96 (3H, s), 6.74 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.50 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.87 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 7.2 Hz). [M+H] Calculado para $C_{17}H_{13}N_5O_2$, 320; Encontrado, 320.

30

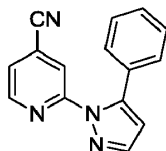
Ejemplo 26: ácido 2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (E)-3-(dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-ona



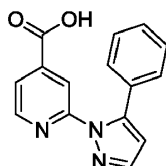
Se irradió una mezcla de acetofenona (8.0 g, 66.58 mmol, 1.0 eq.) y DMF (5.8 g, 79.90 mmol, 1.2 eq.) en 10.0 mL de DMA en un vial de microondas de 25 mL a 115°C durante 0.5-1h. La mezcla de reacción cruda se trituró con n-hexano y el sólido resultante se filtró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3.4 g, rendimiento del 29.3%). [M+H] Calculado para C₁₁H₁₃NO, 176; Encontrado, 176.

5 B. 2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo



10 A una solución de 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (100 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq., Preparación 2) y (E)-3-(dimetilamino)-1-fenilprop-2-en-1-ona (132 mg, 0.75 mmol, 1.0 eq.) en etanol (10 ml) se añadieron 2-5 gotas de AcOH. La mezcla de reacción estuvo bajo condiciones de reflujo durante 12 h. Una vez completada la reacción, se eliminaron los volátiles bajo presión reducida y el material crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (EtOAc al 20%/hexano) para obtener el compuesto del título como un aceite de color amarillo (150 mg, rendimiento del 81%). [M+H] Calculado para C₁₅H₁₀N₄, 247.09; Encontrado 247.

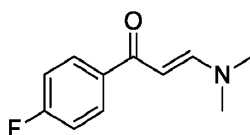
C. ácido 2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



15 A una solución agitada de 2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo (100 mg, 0.41 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió una solución de NaOH al 25% en agua (1.0 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo a 80°C durante 1 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el solvente y la mezcla resultante se diluyó con agua y el pH se ajustó a pH = 4-5 con HCl 2.0 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó para obtener un sólido de color amarillo pálido, que se lavó con hexano y se secó bajo presión reducida para producir el compuesto del título (60°C). mg, rendimiento del 55%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.5(s, 1H), 8.2 (d, 1H, J=2.1 Hz), 7.9 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.7 (d, 1H, J=2.7Hz), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 1H), 6.65 (s, 2H). [M+H] Calculado para C₁₅H₁₁N₃O₂, 266; Encontrado, 266.

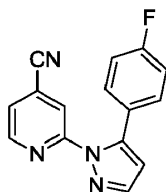
Ejemplo 27: ácido 2-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona



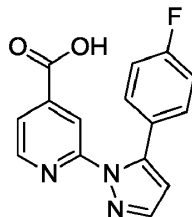
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39% a partir de 1-(4-fluorofenil)etanona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 26, parte A. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, 2H, J = 5.8, 7.7Hz), 7.79(d, 1H, J = 12.6Hz), 7.0 (t, 2H, J = 8.7, 7.7 Hz), 5.6 (d, 1H, J = 12.6Hz), 3.14 (s, 3H), 2.92 (s, 3H). [M+H] Calculado para C₁₁H₁₂FNO, 193; Encontrado, 193.

30 B. 2-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo



35 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32% a partir de 2-Hidrazinilisonicotinonitrilo (Preparación 2) y (E)-3-(dimetilamino)-1-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 26, parte B. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H, J = 4.8Hz), 8.0 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J=3.8Hz), 7.25 (d, 2H, J = 5.8), 7.0 (t, 2H, J = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H). [M+H] Calculado para C₁₅H₉FN₄, 265; Encontrado, 265.

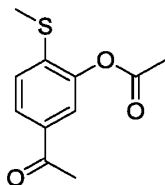
C. ácido 2-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 35% a partir de 2-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotinonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 26, parte C. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.8 (d, 1H, J = 4.4Hz), 8.5(s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.2(d, 1H, J = 4.4Hz), 7.74 (t, 2H, J = 7.7Hz), 7.54 (t, 2H, J = 7.7Hz), 7.1 (s, 1H). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$, 283; Encontrado, 283.

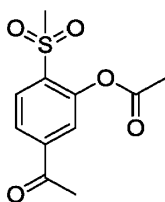
Ejemplo 28: ácido 2-(5-(3-hidroxi-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. acetato de 5-acetil-2-(metilsulfonil)fenilo



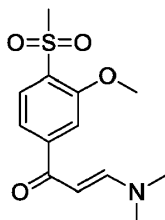
A una solución de 2-(metilsulfonil)fenol (4.2 g, 30 mmol) en CS_2 (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de acetilo (5.2 g, 66 mmol) a 0°C durante 10 min. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Luego se añadió AlCl_3 (10.8 g, 81 mmol) y la mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se añadió HCl concentrado (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (50 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató sucesivamente con cloruro de acetilo (1.2 g, 15 mmol) y trietilamina (1.5 g, 15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en agua. Después de la separación de las capas, la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, HCl 3 N y solución acuosa al 10% KHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. La recristalización del sólido resultante en benceno-hexano proporcionó el compuesto del título (2.5 g, 37%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.08 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.55 (3H, s), 7.26 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.60 (1H, s).

B. acetato de 5-acetil-2-(metilsulfonil)fenilo



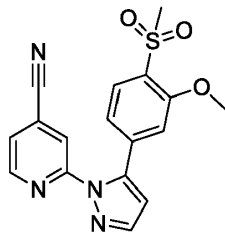
A una solución de acetato de 5-acetil-2-(metilsulfonil)fenilo (2.24 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió mCPBA (8.62 g, 50 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió una solución de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua, HCl 3 N y KHCO_3 acuoso al 10%, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el producto crudo (2.1 g, 82%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.10 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.84 (3H, s), 7.86 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 4.8 Hz).

C. acetato de 5-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enil] -2-(metilsulfonil)fenilo



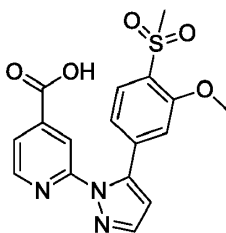
Una solución de acetato de 5-acetil-2-(metilsulfonil)fenilo (1.5 g, 5.8 mmol) y DMF-DMA (1.2 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EtOAc = 4:1~2:1) para dar el compuesto del título (0.5 g, 30%). [M+H] Calculado para C₁₃H₁₇NO₄S, 284; Encontrado, 284.

- 5 D. 2-{5-[3-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



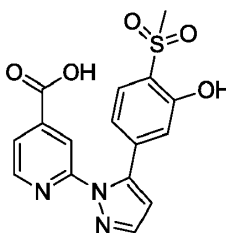
- 10 Una mezcla de acetato de 5-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2-(metilsulfonil)fenilo (1.5 g, 5.3 mmol) y 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (0.8 g, 6 mmol, Preparación 2) en EtOH (15 ml) y AcOH (3 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (270 mg, 14%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.26 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.18 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₇H₁₄N₄O₃S, 355; Encontrado, 355.

- E. ácido 2-{5-[3-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



- 15 A una solución de 2-{5-[3-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazol-1-il} piridin-4-carbonitrilo (270 mg, 0.76 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió NaOH 5 M (2 ml) a temperatura ambiente, luego se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl 1 N a pH = 3, se filtró para dar un sólido de color amarillo, luego se recrystalizó en EtOH para producir el compuesto del título (230 mg, 80%) como un sólido blanco. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₅S, 374; Encontrado, 374.

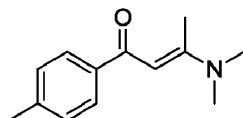
- 20 F. ácido 2-(5-(3-hidroxi-4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



- 25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 6% a partir de ácido 2-{5-[3-metoxi-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 17, parte D. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.21 (3H, s), 6.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.89-6.92 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.81-7.82 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 11.12 (1H, br). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₃N₃O₅S, 360; Encontrado, 360.

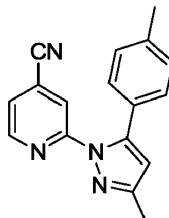
Ejemplo 29: ácido 2-(3-metil-5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

- A. (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-metilfenil)but-2-en-1-ona



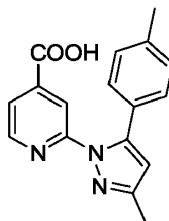
Una solución de 1-(4-metilfenil)etanona (2.0 g, 15 mmol) en (1,1-dimetoxietil)-dimetilamina se calentó hasta 120°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad. El residuo se agitó con 25 ml de hexano durante 1 hora y se filtró. Los sólidos se lavaron con hexano y luego se secaron para dar el compuesto del título (1.8 g, 60%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.07 (6H, s), 5.68 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₃H₁₇NO, 204; Encontrado, 204.

B. 2-[3-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



A una solución de (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-metilfenil)but-2-en-1-ona (227 mg, 1.1 mmol) y 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (150 mg, 1.1 mmol, Preparación 2) en 10 ml de EtOH se añadieron 2 ml de AcOH. La mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante la noche antes de enfriarse y concentrarse hasta sequedad. El residuo se ajustó a pH > 8 con K₂CO₃ acuoso saturado y luego se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron y se concentraron hasta sequedad para dar el compuesto del título (170 mg, 55.6%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (6H, s), 6.30 (1H, s), 7.15 (4H, s), 7.33 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.78 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄N₄, 275; Encontrado, 275.

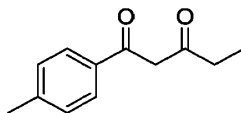
C. ácido 2-(3-metil-5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de 2-[3-metil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d₆): δ 2.28 (3H, s), 2.30 (3H, s), 6.44 (1H, s), 7.15 (4H, s), 7.72 (1H, d, J = 4.5 Hz), 8.06 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.5 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₂, 294; Encontrado, 294.

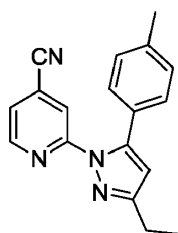
Ejemplo 30: ácido 2-(3-etil-5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 1-(4-metilfenil)pentane-1,3-diona



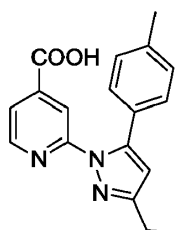
A una suspensión de NaH (60%, 106 mg, 4.44 mmol) en 2 ml de éster etílico del ácido propiónico se le añadió 1-(4-metilfenil)etanona (500 mg, 3.7 mmol) a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título (370 mg, 52%) como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, m), 2.45 (5H, m), 6.17 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 10 Hz), 7.81 (2H, d, J = 11.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₂H₁₄O₂, 191; Encontrado, 191.

B. 2-[3-etil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



A una solución de 1-(4-metilfenil) pentano-1,3-diona (370 mg, 1.9 mmol) y 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (150 mg, 1.1 mmol, Preparación 2) en 10 ml de EtOH se le añadieron 2 ml de AcOH. La mezcla de reacción se calentó bajo condiciones de reflujo durante la noche antes de enfriarse y concentrarse hasta sequedad. El residuo se ajustó a pH > 8 con K₂CO₃ acuoso saturado, luego se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EtOAc = 10/1) para dar el compuesto del título (560 mg, 77%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.15 (4H, m), 7.31 (1H, m), 7.82 (1H, s), 8.42 (1H, m). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₆N₄, 289; Encontrado, 289.

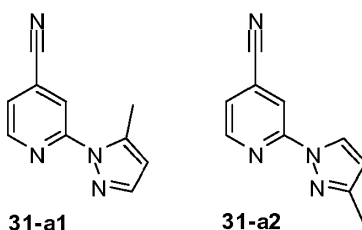
C. ácido 2-(3-etil-5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69% a partir de 2-[3-etil-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.26 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.66 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.12 (4H, m), 7.72 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.88 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₇N₃O₂, 308; Encontrado, 308.

Ejemplo 31: ácido 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

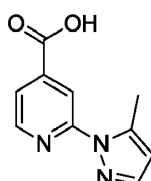
A. 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (31-a1) y 2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (31-a2)



Una mezcla de 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (268 mg, 2 mmol, Preparación 2) y (3E)-4-(dimetilamino)but-3-en-2-ona (339 mg, 3 mmol) en EtOH (5 ml) y AcOH (1 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto 31-a1 (90 mg) y el compuesto 31-a2 (150 mg). 31-a1: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (3H, s), 6.29 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.32 (1H, dd J = 5.2, 1.2 Hz), 8.18 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.52-8.53 (1H, m). [M+H] Calculado para C₁₀H₈N₄, 185; Encontrado, 185.

31-a2: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.71 (3H, s), 6.22 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 5.2, 0.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₀H₈N₄, 185; Encontrado, 185.

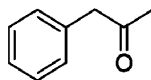
B. ácido 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53% a partir de 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (31-a1) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.31 (3H, s), 6.42 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.70 (1H, dd J = 5.2, 1.2 Hz), 8.25 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.86 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$, 204; Encontrado, 204.

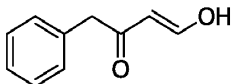
5 Ejemplo 32: ácido 2-(5-bencil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 1-fenilpropan-2-ona



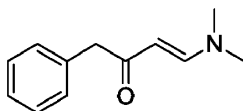
10 A una solución de 1-fenilpropan-2-ol (2.72 g, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió clorocromato de piridinio (PCC, 5.4 g, 25 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EtOAc = 20: 1) para dar el compuesto del título (2.3 g, 84%) como un aceite de color amarillo.

B. (3E)-4-hidroxi-1-fenilbut-3-en-2-ona



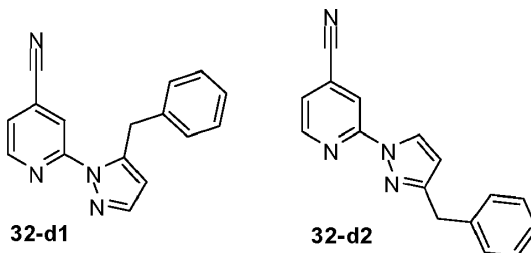
15 A una solución de 1-fenilpropan-2-ona (1.78 g, 13 mmol) en éter dietílico anhidro (50 ml) que contenía sodio cortado en piezas pequeñas (299 mg, 13 mmol), (1.4 g, 20 mmol) se añadió lentamente con agitación y enfriamiento con hielo formiato de etilo. Después de reposar durante la noche a temperatura ambiente, se añadió agua y la capa de éter se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EtOAc = 10: 1) para dar el compuesto del título (1.2 g, 57%) como un aceite de color amarillo.

C. (3E)-4-(dimetilamino)-1-fenilbut-3-en-2-ona



20 A una solución de (3E)-4-hidroxi-1-fenilbut-3-en-2-ona (1.2 g, 7.4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió clorhidrato de dimetilamina (1.8 g, 22.2 mmol), K_2CO_3 (6.1 g, 44.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EtOAc = 10: 1) para dar el compuesto del título (0.6 g, 43%) como un aceite de color amarillo. [M+H] Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, 190; Encontrado, 190.

D. 2-(5-bencil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (32-d1) y 2-(3-bencil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (32-d2)

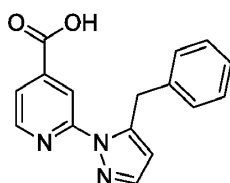


30 Una mezcla de 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (268 mg, 2 mmol, Preparación 2) y (3E)-4-(dimetilamino)-1-fenilbut-3-en-2-ona (567 mg, 3 mmol) en EtOH (5 ml) y AcOH (1 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto 32-d1 (100 mg) y el compuesto 32-d2 (110 mg).

32-d1: [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4$, 261; Encontrado, 261.

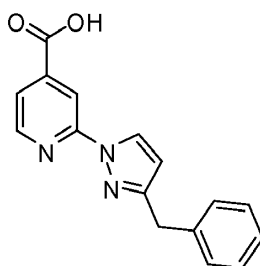
32-d2: [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4$, 261; Encontrado, 261.

E. ácido 2-(5-bencil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 57% a partir de 2-(5-bencil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (32-d1) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4.03 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.21-7.25 (1H, m), 7.27-7.32 (4H, m), 7.70 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.27 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (1H, d, J = 5.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₃N₃O₂, 280; Encontrado, 280.

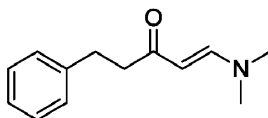
Ejemplo 33: ácido 2-(3-bencil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 30% a partir de 2-(3-bencil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (32-d2) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4.53 (2H, s), 6.19 (1H, s), 7.17-7.27 (5H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 8.20 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₃N₃O₂, 280; Encontrado, 280.

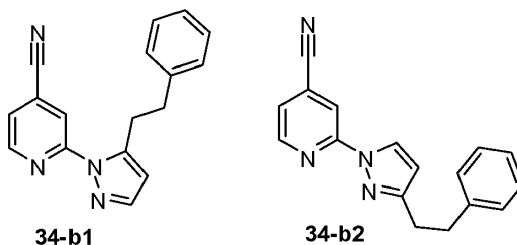
Ejemplo 34: ácido 2-(5-fenetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (1E)-1-(dimetilamino)-5-fenilpent-1-en-3-ona



Una solución de 4-fenilbutan-2-ona (3.96 g, 20 mmol) y DMF-DMA (2.4 g, 20 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante una columna de sílica gel (PE/EA = 4:1~2:1) para dar el compuesto del título (1.5 g, 37%) como un aceite de color amarillo.

B. 2-[5-(2-feniletil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo (34-b1) y 2-[3-(2-feniletil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo (34-b2)

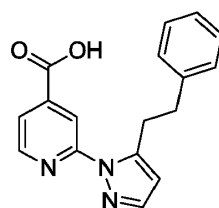


Una mezcla de 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (268 mg, 2 mmol, Preparación 2) y (1E)-1-(dimetilamino)-5-fenilpent-1-en-3-ona (406 mg, 2 mmol) en EtOH (5 ml) y AcOH (1 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto 34-b1 (92 mg) y el compuesto 34-b2 (180 mg).

34-b1: [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄N₄, 275; Encontrado, 275.

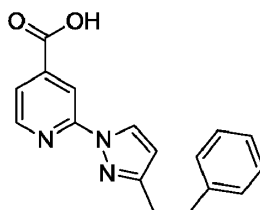
34-b2: [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄N₄, 275; Encontrado, 275.

C. ácido 2-(5-fenetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 46% a partir de 2-[5-(2-feniletil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (34-b1) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 2.95-3.03 (4H, m), 6.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.16-7.21 (1H, m), 7.26-7.29 (4H, m), 7.70 (1H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 8.26 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₂, 294; Encontrado, 294.

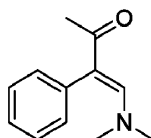
Ejemplo 35: ácido 2-(3-fenetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 61% a partir de 2-[3-(2-feniletil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (34-b2) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d₆): δ 2.93 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.41 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.41 (1H, s), 7.15-7.29 (5H, m), 7.70 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 4.2, 1.6 Hz) 8.23 (s, 1H), 8.69 (1H, d, J = 4.2 Hz), 13.86 (1H, br). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₂, 294; Encontrado, 294.

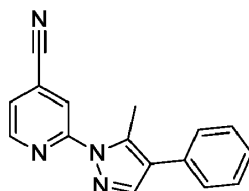
Ejemplo 36: ácido 2-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. (3E)-4-(dimetilamino)-3-fenilbut-3-en-2-ona



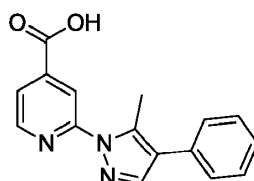
Se agitó una solución de 1-fenilpropan-2-ona (2.3 g, 20 mmol) y DMF-DMA (2.4 g, 20 mmol) en DMF (10 ml) a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante una columna de sílica gel (PE/EtOAc = 4:1~ 2:1) para dar el compuesto del título (0.7 g, 18%) como un aceite de color amarillo.

B. 2-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34% a partir de (3E)-4-(dimetilamino)-3-fenilbut-3-en-2-ona y 2-Hidrazinilisonicotinonitrilo (Preparación 2) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte D. [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂N₄, 261; Encontrado, 261.

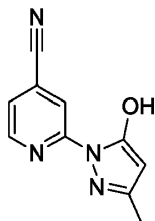
C. ácido 2-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 41% a partir de 2-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.72 (3H, s), 7.32-7.36 (1H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.79 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 7.98 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.90-13.91 (1H, broad). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$, 280; Encontrado, 280.

5 Ejemplo 37: ácido 2-(5-metoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

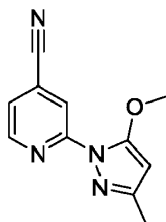
A. 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



10 Una mezcla de 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (536 mg, 4 mmol, Preparación 2) y 3-oxobutanoato de etilo (780 mg, 6 mmol) en EtOH (10 ml) y AcOH (2 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título (500 mg, 67%) como un sólido de color amarillo.

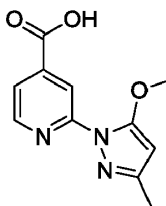
[M+H] Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}$, 201; Encontrado, 201.

B. 2-(5-metoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



15 A una solución de 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (200 mg, 1 mmol) y K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol) en DMF se añadió Mel (213 mg, 1.5 mmol) gota a gota a -20°C. La mezcla se calentó hasta 0°C y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (50 mg). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$, 215; Encontrado, 215.

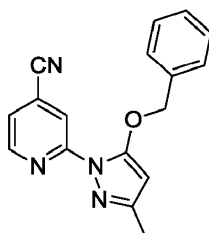
20 C. ácido 2-(5-metoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 81% a partir de 2-(5-metoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.19 (3H, s), 4.33 (3H, s), 5.78 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.04 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 234; Encontrado, 234.

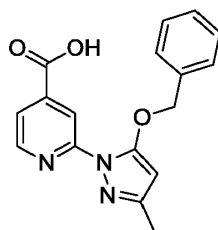
Ejemplo 38: ácido 2-(5-(benciloxi)-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

A. 2-[5-(benciloxi)-3-metil-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



5 A una solución de 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il) piridin-4-carbonitrilo (300 mg, 1.5 mmol) y K_2CO_3 (518 mg, 3.75 mmol) en DMF se le añadió bromuro de bencilo (308 mg, 1.8 mmol) gota a gota a $-20^\circ C$, luego la mezcla se calentó hasta $0^\circ C$ y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (20 mg). [M+H]⁺ Calculado para $C_{17}H_{14}N_4O$ 291; Encontrado, 291.

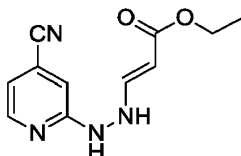
B. ácido 2-(5-(benciloxi)-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 29% a partir de 2-[5-(benciloxi)-3-metil-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2.23 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.73 (1H, s), 7.30-7.38 (3H, s), 7.44-7.46 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J = 4.4$ Hz). [M+H]⁺ Calculado para $C_{17}H_{15}N_3O_3$, 310; Encontrado, 310.

Ejemplo 39: ácido 2-(5-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico

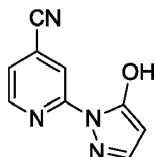
A. (2E)-3-[2-(4-cianopiridin-2-il)hidrazinil] prop-2-enoato de etilo



15 A una solución de 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (500 mg, 3.73 mmol, Preparación 2) y (2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (534 mg, 3.73 mmol) en 20 ml de EtOH se le añadieron 4 ml de AcOH, antes la mezcla se calentó bajo condiciones de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró hasta sequedad. El residuo se ajustó a $pH > 8$ con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EtOAc = 5/1) para dar el compuesto del título (300 mg, 35%) como un sólido de color amarillo. [M+H]⁺ Calculado para $C_{11}H_{12}N_4O_2$, 233; Encontrado, 233.

20

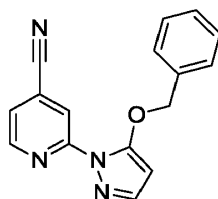
B. 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



25 A una solución de (2E)-3-[2-(4-cianopiridin-2-il) hidrazinil]prop-2-enoato de etilo (2.0 g, 8.62 mmol) en 30 ml de EtOH se añadió t-BuOK (1.93 g, 17.24 mmol) a $0-5^\circ C$. La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a $pH = 6$ con HCl 1 N con enfriamiento. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con 200 ml de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad. El residuo resultante se agitó con PE/EtOAc (10/10 ml) durante 30 min y se filtró para dar el compuesto del título (500 mg, 31%) como un sólido de color rojo. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.63 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 7.16 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.43 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para $C_9H_6N_4O$, 187; Encontrado, 187.

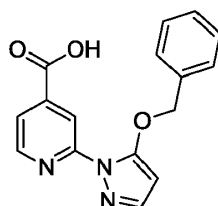
30

C. 2-[5-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



5 A una solución de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il) piridin-4-carbonitrilo (186 mg, 1 mmol), fenilmetan-1-ol (216 mg, 2 mmol) y PPh₃ (523 mg, 2 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota DIAD (402 mg, 2 mmol) a 0°C bajo N₂. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, luego se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título (60 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.25 (2H, s), 5.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36-7.44 (5H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂N₄O, 277; Encontrado, 277.

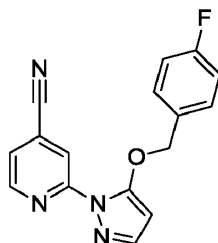
D. ácido 2-(5-(benziloxy)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 31% a partir de 2-[5-(benziloxy)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.28 (2H, s), 5.92 (1H, br), 7.24-7.29 (3H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.56 (1H, br), 8.24 (1H, s), 8.60 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₃N₃O₃, 296; Encontrado, 296.

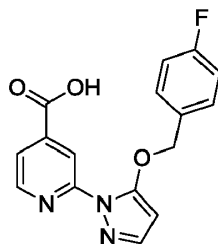
15 Ejemplo 40: ácido 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



20 A una mezcla de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il) piridin-4-carbonitrilo (185 mg, 0.99 mmol), alcohol 4-fluorobencílico (188 mg, 1.49 mmol), PPh₃ (391 mg, 1.49 mmol) y THF (4 ml) enfriado en un baño de agua helada, se añadió TMAD (257 mg, 1.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró y se concentró antes de la purificación por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (40 mg, 13%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.00-7.05 (2H, m), 7.33-7.36 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.64 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁FN₄O, 295; Encontrado, 295.

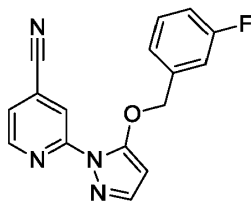
B. ácido 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47% a partir de 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.27 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19-7.24 (2H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂FN₃O₃, 313; Encontrado, 313.

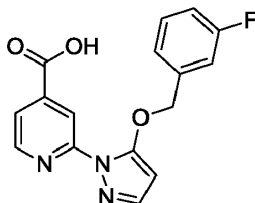
Ejemplo 41: ácido 2-{5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 27% a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 3-fluorobencil alcohol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.24 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03-7.05 (1H, m), 7.07-7.21 (2H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.40-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁FN₄O, 295; Encontrado, 295.

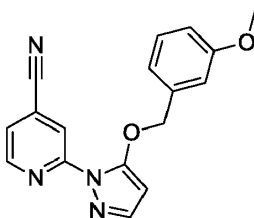
B. ácido 2-{5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 2-{5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.20 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.93-6.98 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂FN₃O₃, 313; Encontrado, 313.

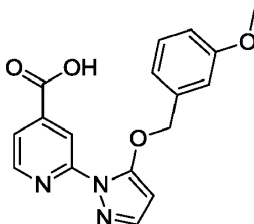
Ejemplo 42: ácido 2-{5-[(3-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(3-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 13% a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 3-metoxibencil alcohol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄N₄O₂, 307; Encontrado, 307.

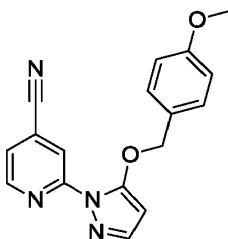
B. ácido 2-{5-[(3-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 22% a partir de 2-{5-[(3-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.75 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.85-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.27-7.29 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₄, 326; Encontrado, 326.

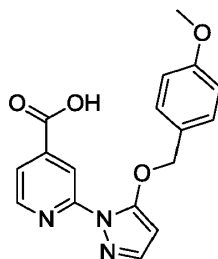
Ejemplo 43: ácido 2-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 14% a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 4-metoxibencil alcohol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.81 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.91-6.93 (2H, m), 7.34- 7.39 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄N₄O₂, 307; Encontrado, 307.

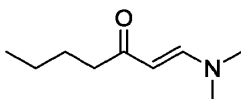
B. ácido 2-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 62% a partir de 2-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3.82 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.93-6.95 (2H, m), 7.41- 7.43 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.28 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₄, 326; Encontrado, 326.

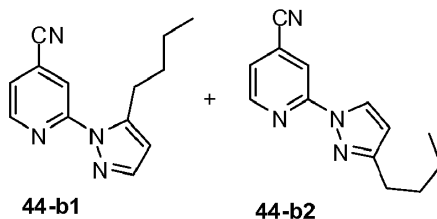
Ejemplo 44: ácido 2-(5-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico

A. (1E)-1-(dimetilamino)hept-1-en-3-ona



20 Se agitó una solución de 2-hexanona (2.0 g, 20 mmol) y DMF-DMA (2.4 g, 20 mmol) en DMF (10 ml) a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (PE/EtOAc = 4:1~ 2:1) para dar el compuesto del título (0.6 g, 19%) como un aceite de color amarillo.

B. 2-(5-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (44-b1) y 2-(3-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (44-b2)

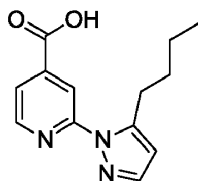


25 Una mezcla de 2-hidrazinilisonicotinonitrilo (268 mg, 2 mmol, Preparación 2) y (1E)-1-(dimetilamino)hept-1-en-3-ona (310 mg, 2 mmol) en EtOH (5 ml) y AcOH (1 ml) se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir el compuesto 44-b1 (60 mg) y el compuesto 44-b2 (100 mg).

44-b1: [M+H]⁺ Calculado para C₁₃H₁₄N₄, 227; Encontrado, 227.

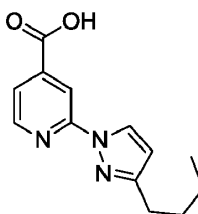
44-b2: [M+H] Calculado para C₁₃H₁₄N₄, 227; Encontrado, 227.

C. ácido 2-(5-butiril-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 34% a partir de 2-(5-butiril-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (44-b1) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.92 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34-1.40 (2H, m), 1.61-1.67 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69-7.71 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₃H₁₅N₃O₂, 246; Encontrado, 246.

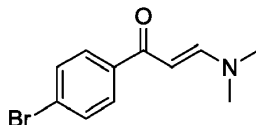
Ejemplo 45: ácido 2-(3-butiril-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 55% a partir de 2-(3-butiril-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo (44-b2) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.89 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.32-1.38 (2H, m), 1.57-1.61 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.36 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74-7.76 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₃H₁₅N₃O₂, 246; Encontrado, 246.

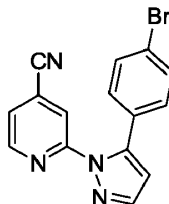
Ejemplo 46: ácido 2-[5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (2E)-1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona



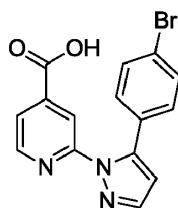
20 Se agitó una solución de 1-(4-bromofenil)etanona (2.0 g, 10 mmol) en DMF-DMA (25 ml) a 100°C durante 16 h. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos: EtOAc = 4:1 ~ 2:1) para dar el compuesto del título (1.57 g, 61%) como un sólido de color marrón-naranja.

B. 2-[5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



25 Una solución de (2E)-1-(4-bromofenil)-3-(dimetilamino)prop-2-en-1-ona (100 mg, 0.39 mmol) y sal de hidrocloreto de 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (90 mg, 0.43 mmol, Preparación 3) en MeOH (10 ml) se calentó bajo condiciones de reflujo durante 30 min y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos: EtOAc = 1: 1) para dar el compuesto del título (108 mg, 85%) como un sólido de color amarillo-naranja.

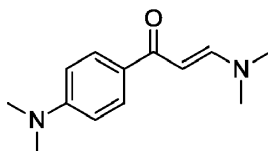
C. ácido 2-[5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



5 A una solución de 2-[5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (100 mg, 0.31 mmol) en MeOH (4 ml) se añadió NaOH 10 N (4 ml) y la solución se calentó bajo condiciones de reflujo durante 1 h. Después, la solución se enfrió hasta 0°C y el pH se ajustó a pH = 2 mediante la adición gota a gota de HCl 12 N. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título (92 mg, 87%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6.64 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₀BrN₃O₂, 344; Encontrado, 344.

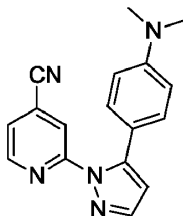
Ejemplo 47: ácido 2-{5-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. (2E)-3-(dimetilamino)-1-[4-(dimetilamino)fenil] prop-2-en-1-ona



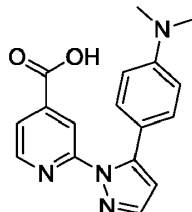
10 Una solución de 1-[4-(dimetilamino)fenil]etanona (500 mg, 3.1 mmol) en DMF-DMA (10 ml), tolueno (10 ml) y AcOH (2 gotas) se calentó bajo condiciones de reflujo durante 48 horas. h. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (hexanos: EtOAc = 8:2 ~ 1:1) para dar el compuesto del título (121 mg, 18%) como un sólido de color amarillo.

15 B. 2-{5-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 69% a partir de sal hidrocloreto de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 3) y (2E)-3-(dimetilamino)-1-[4-(dimetilamino)fenil]prop-2-en-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 46, parte B.

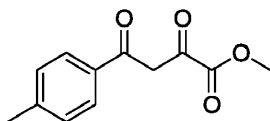
20 C. ácido 2-{5-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47% a partir de 2-[5-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 46, parte B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.88 (6H, s), 6.53 (1H, s), 6.63 (2H, d, J = 16 Hz), 7.06 (2H, d, J = 16 Hz), 7.73 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₆N₄O₂, 309; Encontrado, 309.

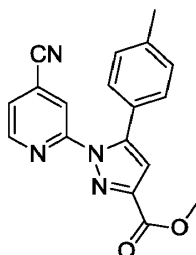
Ejemplo 48: ácido 2-[3-amino-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 4-(4-metilfenil)-2,4-dioxobutanoato de metilo



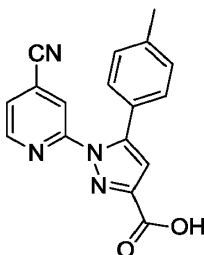
Se disolvió sodio (1.0 g, 43 mmol) en MeOH (50 ml) y luego se evaporó hasta obtener un polvo blanco seco. Al polvo se le añadió MTBE (100 ml) y dietiloxalato (5.14 g, 35.2 mmol). A la solución resultante se le añadió gota a gota una solución de 1-(4-metilfenil)etanona (5.0 g, 37.3 mmol) en MTBE (50 ml) durante 45 min. La suspensión resultante se dejó en agitación durante 1 hora y el precipitado se filtró y se lavó con MTBE/hexanos (1:1, 50 ml). El sólido se suspendió en HCl 1 N (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron hasta un residuo aceitoso que cristalizó en reposo a temperatura ambiente. El sólido de color amarillo se trituró con MTBE/hexanos (1:1) y se filtró para dar el compuesto del título (3.76 g, 46%) como un sólido blanco.

B. 1-(4-cianopiridin-2-il)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo



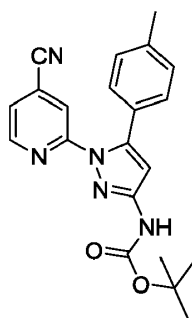
Una solución de 4-(4-metilfenil)-2,4-dioxobutanoato de metilo (500 mg, 22.7 mmol) y sal hidrocloreto de 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (500 mg, 24.2 mmol, Preparación 3) en AcOH (10 ml) se calentó a 100°C durante 30 min y se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se concentró hasta un residuo aceitoso que se sometió a partición entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). El pH se ajustó a pH = 8 usando una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. Los orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar un sólido que se trituró con MTBE/hexanos (1:1) y se filtró para dar el compuesto del título (613 mg, 85%) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2.48 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.01 (1H, s), 7.08-7.21 (4H, m), 7.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.12 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 8 Hz).

C. ácido 1-(4-cianopiridin-2-il)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico



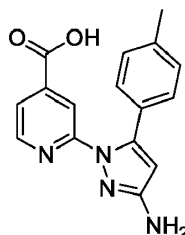
Una solución de 1-(4-cianopiridin-2-il)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1.57 mmol) en DMF/THF (1:1, 15 ml) se calentó hasta 65°C y se añadió NaOH (628 mg, 15.7 mmol) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó a 65°C y se monitorizó mediante TLC. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente en el punto en el que comenzó a formarse un segundo producto de elución más polar (con respecto a la mancha de producto). El pH de la solución se ajustó a pH = 4 con HCl 6 N y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna instantánea (EtOAc: hexanos = 40:60) para dar el compuesto del título (196 mg, 41 %).

D. tert-Butil [1-(4-cianopiridin-2-il)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-il] carbamato



A una solución de ácido 1-(4-cianopiridin-2-il)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (190 mg, 0.63 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió cloroformiato de isobutilo (93.8 mg, 0.69 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de TEA (76.4 mg, 0.76 mmol) en THF (0.5 ml). La suspensión resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h antes de que se añadiera NaN₃ (203 mg, 3.12 mmol) en agua (1 ml). La solución se agitó durante una hora más. La solución se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron y el residuo se disolvió en alcohol tert-butilico (20 ml). La solución se calentó a 75°C durante 4 h hasta que la TLC indicó que la reacción de reordenamiento se había completado. La solución se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna instantánea (EtOAc/hexanos = 30:70) para dar el compuesto del título (152 mg, 65%) como un sólido blanco.

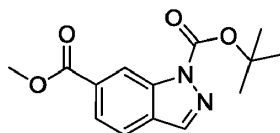
E. ácido 2-[3-amino-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



Una solución de [1-(4-cianopiridin-2-il)-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]carbamato de tert-butilo (150 mg, 0.4 mmol) en TFA (2 ml) se calentó hasta 50°C durante 30 min y se evaporó hasta dar un residuo aceitoso. Al residuo se le añadió NaOH 10 N (2 ml) seguido de MeOH (2 ml). La solución se agitó a 70°C durante 4 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y el pH de la fase acuosa resultante se ajustó cuidadosamente a pH = 5.5 usando HCl concentrado y luego HCl 1 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron hasta dar un aceite y se purificaron mediante cromatografía en columna instantánea (MeOH/EtOAc = 5:95) para dar el compuesto del título (56 mg, 48%) como un sólido color beige. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.28 (3H, s), 5.73 (1H, s), 5.82 (1H, s), 7.05 - 7.18 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.02 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₄N₄O₂, 295; Encontrado, 295.

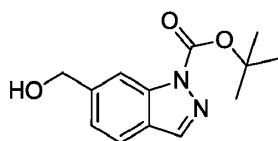
Ejemplo 49: ácido 2-[5-(1H-indazol-6-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 1-tert-Butilo, 6-metil 1H-indazol-1,6-dicarboxilato



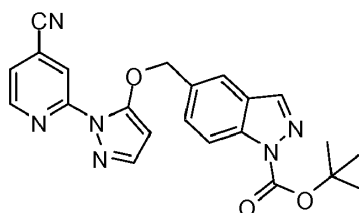
A una solución enfriada con hielo de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (502 mg, 2.84 mmol), DMAP (69 mg, 0.57 mmol) y Et₃N (431 mg, 4.26 mmol) en THF (10 ml) se añadió Boc₂O (743 mg, 3.41 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se concentró, el residuo se extrajo con acetato de etilo, se recolectó la fase orgánica, se concentró por cromatografía en gel para proporcionar 797 mg del compuesto del título (100%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.74 (9H, s), 3.97 (3H, s), 7.77 (1H, dd, J = 0.4 Hz, J = 8.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.90 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₄H₁₆N₂O₄, 277, 221, 177; Encontrado, 221.

B. 6-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo



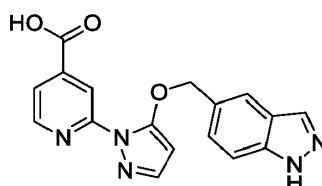
- 5 Una solución de 1H-indazol-1,6-dicarboxilato de 1-tert-butil-6-metilo (766 mg, 2.76 mmol) en THF anhidro (11 ml) se enfrió hasta -30°C, se añadió LiAlH₄ (210 mg, 5.53 mmol) en porciones por debajo de -30°C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1.5 h, se añadió agua: NaOH al 10%: agua = 0.8 ml: 2.4 ml: 0.8 ml con cuidado, se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en sílica gel para proporcionar 100 mg del compuesto del título (14%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.72 (9H, s), 4.86 (2H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (1H, s), 8.21 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₃H₁₆N₂O₃, 249; Encontrado, 249.

C. 5-((1-(4-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-iloxi)metil)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo



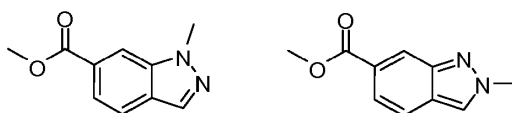
- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 17% a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y tert-butil 6-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.71 (9H, s), 5.41 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.37-7.42 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.78 (1H, d, J = 8.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₂H₂₀N₆O₃, 417; Encontrado, 417.

- 15 D. ácido 2-[5-(1H-indazol-6-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 20 A una solución de 5-((1-(4-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-iloxi) metil)-1H-indazol-1-carboxilato de tert-butilo (65 mg, 0.15 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se añadió HCl en EtOAc (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se eliminó el solvente y el residuo se disolvió con etanol (2 ml), se añadió NaOH (2.5 ml, 5 M) y luego se agitó la mezcla durante 6 h a 90°C. Se enfrió hasta 0°C y la solución se acidificó con HCl (2 N) (pH = 4), se filtró y el sólido se purificó por HPLC para proporcionar 8 mg del compuesto del título (15%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3.86 (2H, s), 4.91 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.45 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.99 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.83 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃N₅O₃, 336; Encontrado, 336.

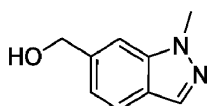
Preparación 4: 1-metil-1H-indazol-6-carboxilato y 2-metil-2H-indazol-6-carboxilato de metilo



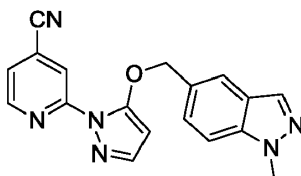
- 25
- 30 A una solución enfriada con hielo de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (566 mg, 3.21 mmol) se le añadió NaH (154 mg, 3.85 mmol), la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (547 mg, 3.85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se enfrió hasta 0°C, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y purificó por cromatografía en gel para proporcionar 130 mg de 1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo y 230 mg de 2-metil-2H-indazol-6-carboxilato de metilo, 59%. 1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.97 (3H, s), 4.14 (3H, s), 7.74-7.82 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 0.8 Hz). ¹H RMN para 2-metil-2H-indazole-6-carboxilato de metilo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.94 (3H, s), 4.25 (3H, s), 7.65-7.72 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 1.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₀H₁₀N₂O₂, 191; Encontrado, 191.

- 35 Ejemplo 50: ácido 2-[5-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. (1-metil-1H-indazol-6-il)metanol



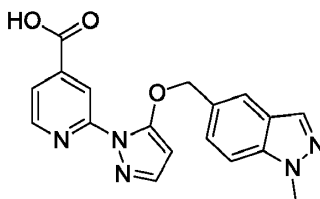
5 Una solución de 1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (230 mg, 1.21 mmol, Preparación 4) en THF anhidro (4 ml) se enfrió hasta 0°C, se añadió LiAlH₄ (92 mg, 2.42 mmol) en porciones por debajo de 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 1.5 h, se añadió agua: NaOH al 10%: agua = 0.2 ml: 0.2 ml: 0.6 ml con cuidado, se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante columna instantánea en sílica gel para dar 192 mg de producto crudo que se utilizó directamente para la siguiente etapa (98%). [M+H] Calculado para C₉H₁₀N₂O, 163; Encontrado, 163.



B. 2-{5-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo

10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 11% a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (1-metil-1H-indazol-6-il)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4.09 (3H, s), 5.40 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.19-7.17 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 7.51 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (1H, s, J = 8.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 0.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 8.4 Hz). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₄N₆O, 331; Encontrado, 331.

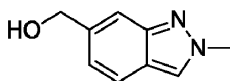
C. ácido 2-{5-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 2-{5-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.03 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 8.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.75-7.78 (3H, m), 8.04 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.86 (1H, d, J = 4.0 Hz).
20 [M+H] Calculado para C₁₈H₁₅N₅O₃, 350; Encontrado, 350.

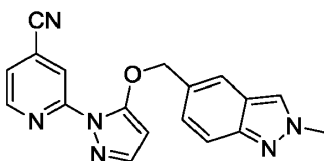
Ejemplo 51: ácido 2-{5-[(2-metil-2H-indazol-5-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. (2-metil-2H-indazol-6-il)metanol



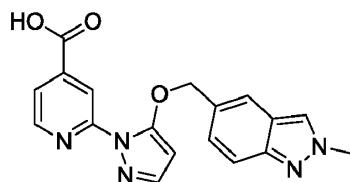
25 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 71% a partir de 2-metil-2H-indazol-6-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 50, parte A. [M+H] Calculado para C₉H₁₀N₂O, 163; Encontrado, 163.

B. 2-{5-[(2-metil-2H-indazol-5-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 23% a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-metil-2H-indazol-6-il)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.16 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.05 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68-7.71 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 8.07 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.75 (1H, dd, J = 0.4 Hz, J = 3.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₄N₆O, 331; Encontrado, 331.

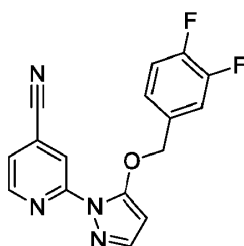
C. ácido 2-{5-[(2-metil-2H-indazol-5-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 45% a partir de 2-{5-[(2-metil-2H-indazol-5-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.15 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.84 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₅N₅O₃, 350; Encontrado, 350.

Ejemplo 52: ácido 2-{5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

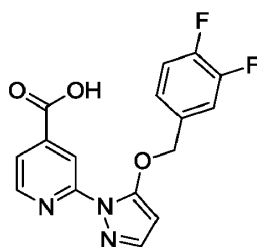
A. 2-{5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3,4-difluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.16-7.34 (3H, m), 7.41-7.42 (1H, m), 7.57 (1H, s, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, s), 8.70 (1H, s, J = 4.4 Hz).

15 [M+H] Calculado para C₁₆H₁₀F₂N₄O, 313; Encontrado, 313.

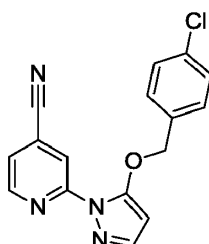
B. ácido 2-{5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.28 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.35-7.37 (1H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 8.08 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.90 (1H, d, J = 1.6 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₁F₂N₃O₃, 332; Encontrado, 332.

Ejemplo 53: ácido 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

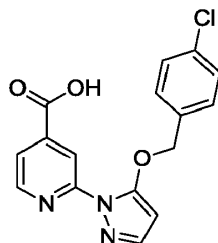
A. 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-clorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.21 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.37-7.47 (4H, m), 7.56 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz) [M+H] $^+$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$, 311; Encontrado, 311.

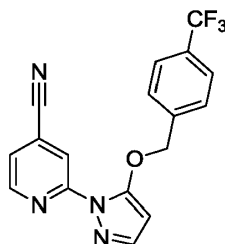
- 5 B. ácido 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.28 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.42-7.57 (4H, m), 7.60 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.75-7.76 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.68 (1H, t, $J = 4.8$ Hz), 13.89 (1H, d, $J = 3.6$ Hz). [M+H] $^+$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 330; Encontrado, 330.

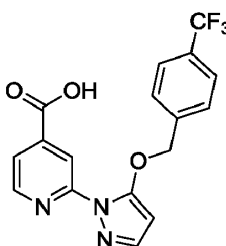
Ejemplo 54: ácido 2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

- A. 2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-(trifluorometil)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.31 (2H, s), 5.73 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 7.55-7.57 (3H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). [M+H] $^+$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, 345; Encontrado, 345.

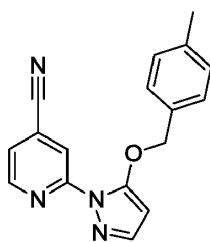
- B. ácido 2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.41 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.70-7.78 (5H, m), 8.11 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 13.90-13.92 (1H, m). [M+H] $^+$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 364; Encontrado, 364.

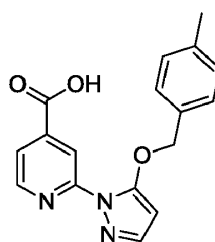
Ejemplo 55: ácido 2-{5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

- 25 A. 2-{5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.74 (1H, s, $J = 1.6$ Hz), 7.19-7.32 (4H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 7.56 (1H, s, $J = 1.2$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.70 (1H, s, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$, 291; Encontrado, 291.

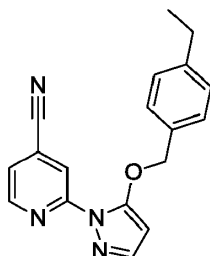
B. ácido 2-{5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.97 (s, 3H), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.18-7.37 (4H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 13.87 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 310; Encontrado, 310.

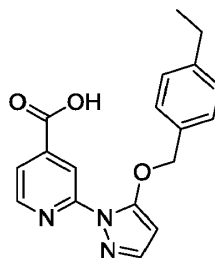
Ejemplo 56: ácido 2-{5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-etilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (3H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.66 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 5.01 (2H, s), 5.75 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.22-7.35 (4H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, 305; Encontrado, 305.

20 B. ácido 2-{5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

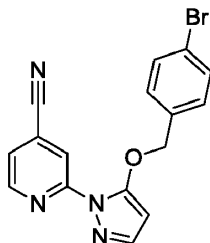


El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.16 (3H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.59 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.23 (2H, s), 6.00 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.21-7.39 (4H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.74

(1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.88 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₇N₃O₃, 324; Encontrado, 324.

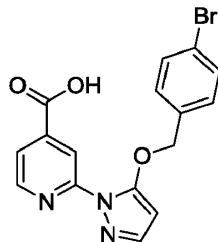
Ejemplo 57: ácido 2-{5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-bromofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (2H, s), 5.72 (1H, s), 7.30-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 0.8 Hz, J = 5.2 Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.0 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₁BrN₄O, 355; Encontrado, 355.

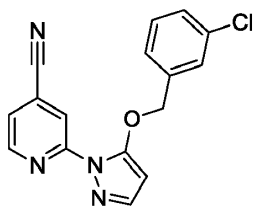
10 B. ácido 2-{5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.27 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.58-7.60 (3H, m), 7.76 (1H, d, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.90 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₂BrN₃O₃, 374; Encontrado, 374.

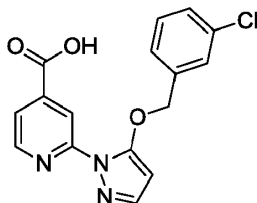
Ejemplo 58: ácido 2-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3-clorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.22 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.30-7.35 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.47 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₁ClN₄O, 311; Encontrado, 311.

B. ácido 2-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

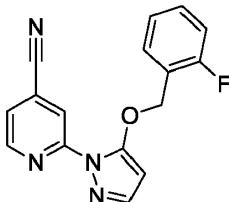


25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(3-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.31 (2H, s), 6.01

(1H, d, J = 1.2 Hz), 7.41-7.44 (3H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.90 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₂ClN₃O₃, 330; Encontrado, 330.

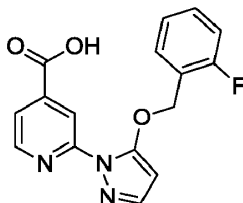
Ejemplo 59: ácido 2-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (2H, s), 5.81 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09-7.20 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₁FN₄O, 295; Encontrado, 295.

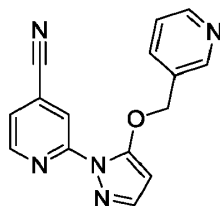
10 B. ácido 2-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 5.33 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.39-7.47 (1H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.84 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₂FN₃O₃, 314; Encontrado, 314.

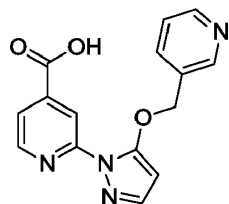
Ejemplo 60: ácido 2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y piridin-3-ilmetanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.27 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 4.8 Hz, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.63 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.69-8.72 (2H, m). [M+H] Calculado para C₁₅H₁₁N₅O, 278; Encontrado, 278.

B. ácido 2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

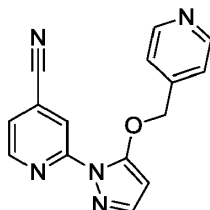


25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.47 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 7.75-7.88 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.40

(1H, d, J = 8.0 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.95 (1H, s), 13.98 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₂N₄O₃, 297; Encontrado, 297.

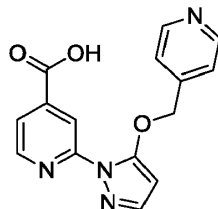
Ejemplo 61: ácido 2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



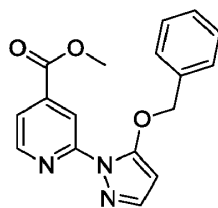
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y piridin-4-ilmetanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.29 (2H, d, J = 9.2 Hz), 5.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.38 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.65 (2H, d, J = 5.2 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₁N₅O, 278; Encontrado, 278.

B. ácido 2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



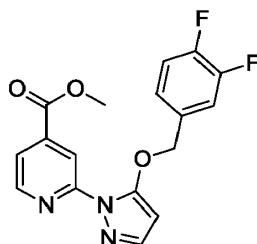
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.50 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 8.15 (1H, s), 8.74-8.75 (3H, m), 13.98 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₂N₄O₃, 297; Encontrado, 297.

Ejemplo 62: 2-[5-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il] piridin-4-carboxilato de metilo



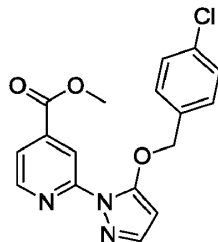
Se añadió una solución del compuesto ácido 2-(5-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico (32 mg, 011 mmol, 1.0 eq.) en THF, CH₂N₂ (~ 10 eq.), La mezcla se agitó durante 30 min; se eliminó el solvente para obtener el producto deseado (25 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.69 (1H, s), 7.28-7.39 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.28 (1H, s), 8.65 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₅N₃O₃, 310; Encontrado, 310.

Ejemplo 63: 2-[5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo



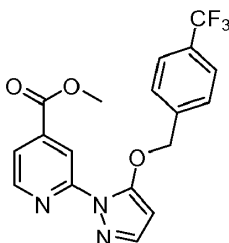
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.09-7.13 (2H, m), 7.24-7.29 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.65 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃F₂N₃O₃, 346; Encontrado, 346.

Ejemplo 64: 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



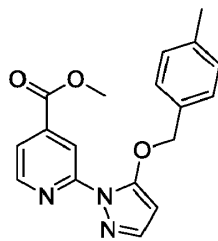
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.28-7.33 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.63 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄ClN₃O₃, 344; Encontrado, 344.

Ejemplo 65: 2-{5-(4-(trifluorometil)benciloxi)-1H-pirazol-1-il}isonicotinato de metilo



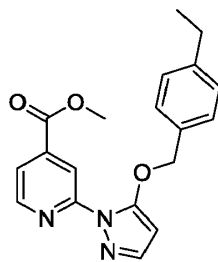
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.96 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.75 (1H, s), 7.57-7.59 (3H, m), 7.65-7.67 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.71 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₄F₃N₃O₃, 378; Encontrado, 378.

Ejemplo 66: 2-{5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



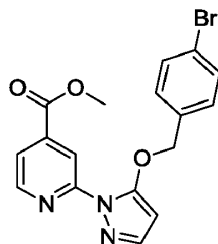
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.29 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.11-7.27 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₇N₃O₃, 324; Encontrado, 324.

Ejemplo 67: 2-{5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



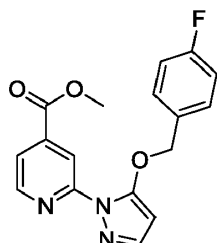
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.59 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.88 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.14-7.30 (4H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.27 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₉N₃O₃, 338; Encontrado, 338.

Ejemplo 68: 2-{5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



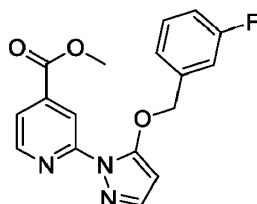
5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (3H, s), 5.13 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.25-7.46 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.64 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄BrN₃O₃, 388; Encontrado, 388.

Ejemplo 69: 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.99-7.03 (2H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.25 (1H, s), 8.63 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Encontrado, 328.

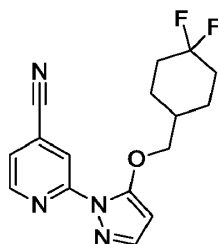
Ejemplo 70: 2-{5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.68 (1H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26-7.32 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.28 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 3.6 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Encontrado, 328.

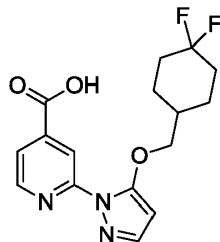
Ejemplo 71: ácido 2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

20 A. 2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4,4-difluorociclohexil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.40-1.43 (2H, m), 1.66-1.74 (2H, m), 1.84-1.88 (3H, m), 2.08-2.11 (2H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₆F₂N₄O, 319; Encontrado, 319

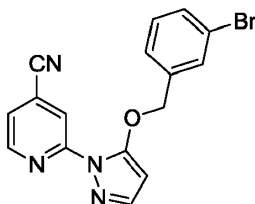
B. ácido 2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.34-1.37 (2H, m), 1.78-2.04 (7H, m), 4.06 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.89 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₇F₂N₃O₃, 338; Encontrado, 338.

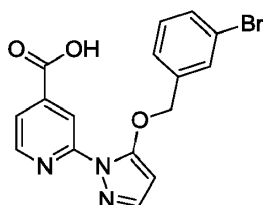
Ejemplo 72: ácido 2-{5-[(3-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(3-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3-bromofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.22 (2H, s), 5.74 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.64 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁BrN₄O, 355; Encontrado, 355.

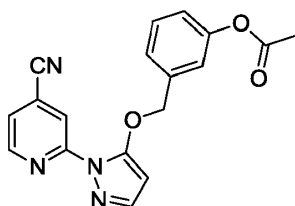
B. ácido 2-{5-[(3-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(3-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.30 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.36 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.47-7.55 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73 (1H, s), 8.77 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.89 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂BrN₃O₃, 374; Encontrado, 374.

Ejemplo 73: ácido 2-{5-[(3-hidroxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

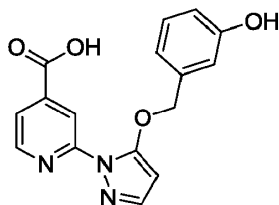
A. 3-{[1-(4-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]oxi}metil}fenil acetato



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 3-(hidroximetil)fenil acetato de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.24 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.01-7.03 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.20-7.22 (1H, m), 7.32-7.36 (2H,

m), 7.49 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.97 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₄N₄O₃, 335; Encontrado, 335.

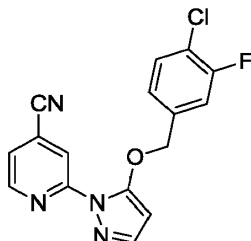
B. ácido 2-{5-[(3-hidroxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-({[1-(4-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]oxi}metil)fenil acetato de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.20 (2H, s), 5.97 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.70-6.72 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.15-7.18 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.76-7.77 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.48 (1H, s), 13.89 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₃N₃O₄, 312; Encontrado, 312.

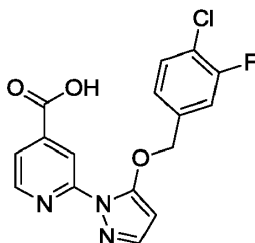
- 10 Ejemplo 74: ácido 2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-3-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.21 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 9.6 Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.08 Hz), 8.04 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₀ClFN₄O, 329; Encontrado, 329.

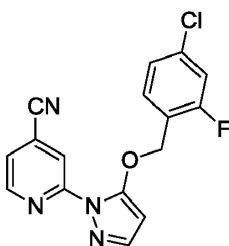
B. ácido 2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.31 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 10.4 Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 8.77 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 8.10 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.88 (1H, d, J = 3.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₁ClFN₃O₃, 348; Encontrado, 348.

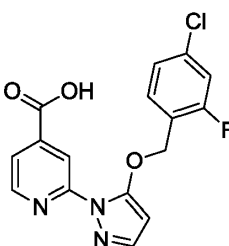
- 25 Ejemplo 75: ácido 2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.95 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₀ClFN₄O, 329; Encontrado, 329.

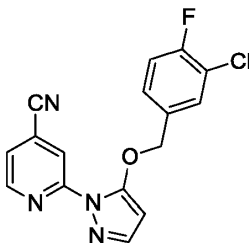
B. ácido 2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.32 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 9.6 Hz), 7.61-7.68 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.89 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₁ClFN₃O₃, 348; Encontrado, 348.

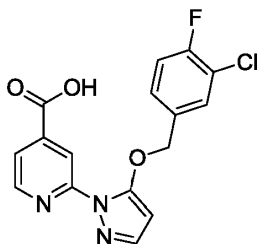
Ejemplo 76: ácido 2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3-cloro-4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H] Calculado para C₁₆H₁₀ClFN₄O, 329; Encontrado, 329.

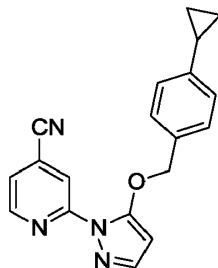
B. ácido 2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.28 (2H, s), 6.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.42-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74-7.78 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.90 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₆H₁₁ClFN₃O₃, 348; Encontrado, 348.

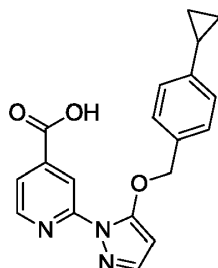
25 Ejemplo 77: ácido 2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

A. 2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo

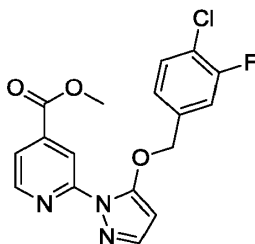


- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-ciclopropilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.61-0.65 (2H, m), 0.89-0.94 (2H, m), 1.91-1.84 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.67 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.01-7.24 (4H, m), 7.32-7.33 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.95 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₆N₄O, 317; Encontrado, 317.

B. ácido 2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico

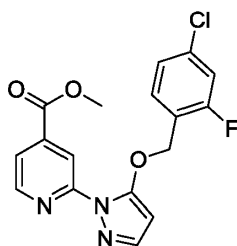


- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.64-0.67 (2H, m), 0.91-1.96 (2H, m), 1.87-1.93 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.06-7.08 (2H, m), 7.33-7.35 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.91 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₇N₃O₃, 336; Encontrado, 336.
- 15 Ejemplo 78: 2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.26 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 3.6 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃ClF₂N₃O₃, 362; Encontrado, 362.

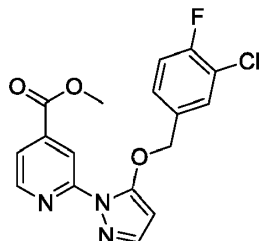
Ejemplo 79: 2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.20

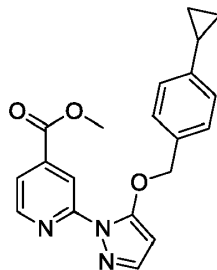
(2H, s), 5.73 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 2.0 Hz, J = 9.6 Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.24 (1H, s), 8.63 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{17}H_{13}ClFN_3O_3$, 362; Encontrado, 362.

Ejemplo 80: 2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.90 (3H, s), 5.11 (2H, s), 5.68 (1H, s), 7.09 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.48 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 7.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 5.2 Hz), 8.25 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.4 Hz). [M+H] Calculado para $C_{17}H_{13}ClFN_3O_3$, 362; Encontrado, 362.

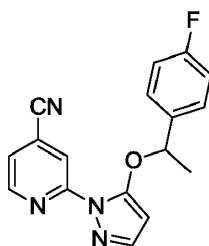
Ejemplo 81: 2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo



15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.60-0.64 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m), 1.81-1.85 (1H, m), 3.89 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.12 (2H, s), 5.67 (1H, s), 7.00-7.26 (4H, m), 7.50 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.62 (1H, s). [M+H] Calculado para $C_{20}H_{19}N_3O_3$, 350; Encontrado, 350.

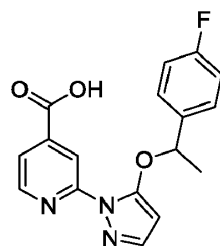
Ejemplo 82: ácido 2-[5-[1-(4-fluorofenil)etoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[1-(4-fluorofenil)etoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 1-(4-fluorofenil)etanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.65 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.24 (1H, q, J = 6.4 Hz), 5.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 5.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.97 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para $C_{17}H_{13}FN_4O$, 309; Encontrado, 309.

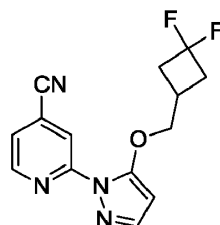
25 B. ácido 2-[5-[1-(4-fluorofenil)etoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[1-(4-fluorofenil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.58 (3H, d, J = 6.4 Hz), 5.53 (1H, q, J = 6.4 Hz), 5.81 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.49-7.52 (3H, m), 7.76 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.97 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.587 min. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Encontrado, 328.

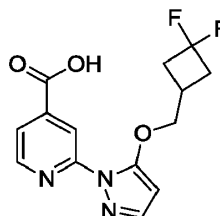
Ejemplo 83: ácido 2-[5-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3,3-difluorociclobutil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.48-2.71 (5H, m), 5.14 (2H, d, J = 4.4 Hz), 5.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 0.4 Hz, J = 4.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₄H₁₂F₂N₄O, 291; Encontrado, 291.

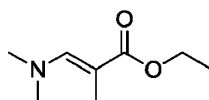
B. ácido 2-[5-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.50-2.69 (5H, m), 4.23 (2H, d, J = 4.4 Hz), 5.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.87 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.273 min. [M+H] Calculado para C₁₄H₁₃F₂N₃O₃, 310; Encontrado, 310.

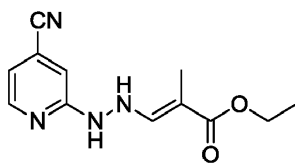
Ejemplo 84: ácido 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi] -4-metilpirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (E)-3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enoato de etilo



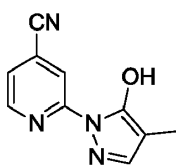
Una solución de N,N,N',N'-tetrametil-1-[(2-metilpropan-2-il)oxi]metanodiamina (2.47 g, 14.19 mmol), propionato de etilo (2.17 g, 21.27 mmol) y DMF (2 ml) en un tubo sellado se calentó hasta 90°C durante 24 h. Luego se extrajo con acetato de etilo, se recolectó la fase orgánica y se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar 0.68 g del compuesto del título (30%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.95 (3H, s), 3.00 (6H, s), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.28 (1H, s). [M+H] Calculado para C₈H₁₅NO₂, 158; Encontrado, 158.

B. (E)-3-[2-(4-cianopiridin-2-il)hidrazinil] -2-metilprop-2-enoato de etilo



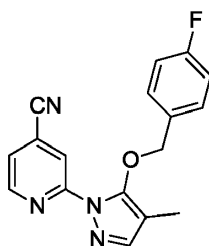
Una solución de (E)-3-(dimetilamino)-2-metilprop-2-enoato de etilo (668 mg, 4.25 mmol) y 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (570 mg, 4.25 mmol, Preparación 2) en 2 ml de HOAc y se cargaron 10 ml de EtOH en un matraz y la mezcla se calentó hasta 90°C durante 30 min. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el solvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua, se basificó en solución acuosa con NaHCO₃ saturado (pH = 8), se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro y luego se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar 0.65 g del compuesto del título (62%). [M+H] Calculado para C₁₂H₁₄N₄O₂, 247, Encontrado, 247.

C. 2-(5-hidroxi-4-metilpirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



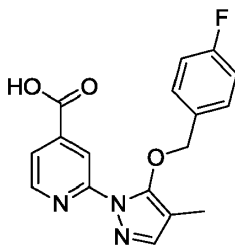
A una mezcla enfriada de (E)-3-[2-(4-cianopiridin-2-il)hidrazinil]-2-metilprop-2-enoato de etilo (415 mg, 1.69 mmol) en etanol (18 ml) se añadió t-BuOK (568 mg, 5.06 mmol) lentamente. Después de eso, la mezcla se agitó durante la noche, se filtró, el sólido se acidificó con HCl (IN), se filtró, se recolectó el sólido y se secó para dar 250 mg del compuesto del título (74%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.93 (3H, s), 7.55 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 7.64 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.72 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₀H₈N₄O, 201, Encontrado, 201.

D. 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-metilpirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-4-metilpirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y alcohol de 4-fluorobencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.91 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.26 (2H, s), 7.33-7.37 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.1 Hz). [M+H] Calculado para C₁₇H₁₃FN₄O, 309, Encontrado, 309.

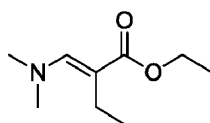
E. ácido 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-metilpirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-metilpirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.89 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.14-7.19 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.614 min. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Encontrado, 328.

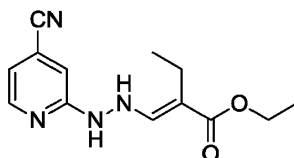
Ejemplo 85: ácido 2-[4-etil-5-[(4-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (2E)-2-(dimetilaminometiliden)butanoato de etilo



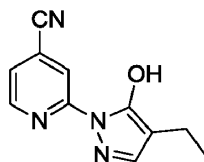
El compuesto del título se preparó a partir de N,N,N',N'-tetrametil-1-[(2-metilpropan-2-il)oxi]metanodiamina y butanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 84, parte A. [M+H] Calculado para C₉H₁₇NO₂, 172; Encontrado, 172.

- 5 B. (2E)-2-[[2-(4-cianopiridin-2-il)hidrazinil] metiliden] butanoato de etilo



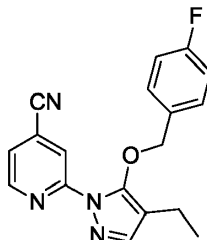
El compuesto del título se preparó a partir de (2E)-2-(dimetilaminometiliden)butanoato de etilo y 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 84, parte B. [M+H] Calculado para C₁₃H₁₆N₄O₂, 261, Encontrado, 261.

- 10 C. 2-(4-etil-5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



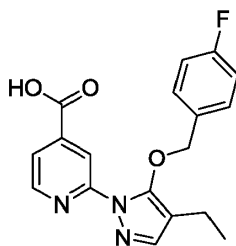
El compuesto del título se preparó a partir de (2E)-2-[[2-(4-cianopiridin-2-il)hidrazinil]metiliden]butanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 84, parte C. [M+H] Calculado para C₁₁H₁₀N₄O, 215, Encontrado, 215.

- 15 D. 2-[4-etil-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(4-etil-5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y alcohol de 4-fluorobencilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₅FN₄O, 323, Encontrado, 323.

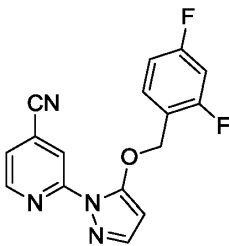
- 20 E. ácido 2-[4-etil-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[4-etil-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.32 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.14 (2H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.44-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.89 (1H, s). LCMS (fase móvil: 10%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.633 min. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₆FN₃O₃, 342; Encontrado, 342.

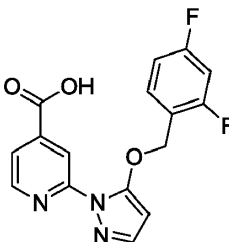
Ejemplo 86: ácido 2-[5-[(2,4-difluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(2,4-difluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2,4-difluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 (2H, s), 5.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 4.8 Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₀F₂N₄O, 313; Encontrado, 313.

B. ácido 2-[5-[(2,4-difluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

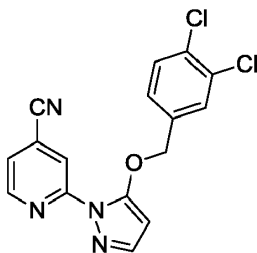


10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2,4-difluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.29 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.11-7.15 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.0, 15.6 Hz), 7.72-7.75 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.349 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁F₂N₃O₃, 332; Encontrado, 332.

15

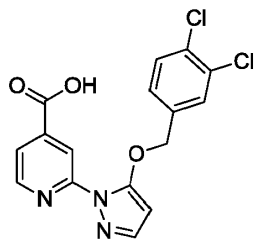
Ejemplo 87: ácido 2-[5-[(3,4-diclorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(3,4-diclorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3,4-diclorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.12 (2H, s), 5.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₀Cl₂N₄O, 345; Encontrado, 345.

B. ácido 2-[5-[(3,4-diclorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

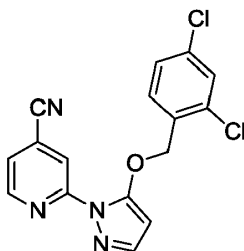


25

El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(3,4-diclorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.30 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.60-7.67 (2H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.773 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₃, 364; Encontrado, 364.

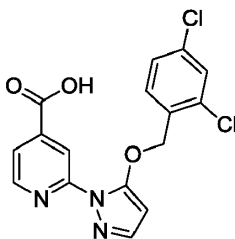
Ejemplo 88: ácido 2-[5-[(2,4-diclorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(2,4-diclorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2,4-diclorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.29 (2H, s), 5.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₀Cl₂N₄O, 345; Encontrado, 345.

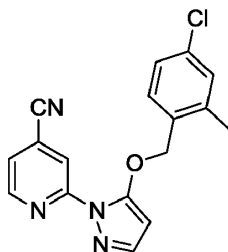
B. ácido 2-[5-[(2,4-diclorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2,4-diclorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.33 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.88 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.773 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₃, 364; Encontrado, 364.

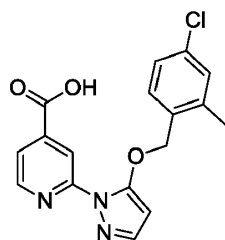
Ejemplo 89: ácido 2-[5-[(4-cloro-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(4-cloro-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2 Hz, J = 5.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.00 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃ClN₄O, 325; Encontrado, 325.

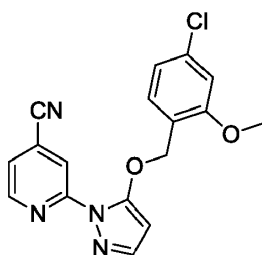
B. ácido 2-[5-[(4-cloro-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-cloro-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.34 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 7.31 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.92 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.773 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄ClN₃O₃, 344; Encontrado, 344.

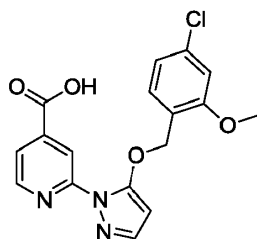
Ejemplo 90: ácido 2-[5-[(4-cloro-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(4-cloro-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-metoxifenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.89 (3H, s), 5.22 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 7.57-7.58 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃ClN₄O₂, 341; Encontrado, 341.

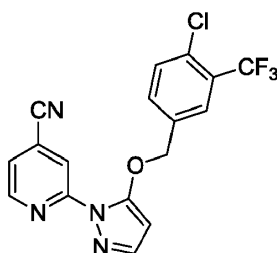
B. ácido 2-[5-[(4-cloro-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-cloro-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.84 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49-7.51 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.706 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄ClN₃O₄, 360; Encontrado, 360.

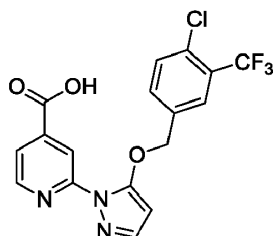
Ejemplo 91: ácido 2-[5-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil) metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.25 (2H, s), 5.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 7.54 (2H, s), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.89 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₀ClF₃N₄O, 379; Encontrado, 379.

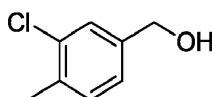
B. ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.39 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.75-7.80 (3H, m), 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.93 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.773 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₁ClF₃N₃O₃, 398; Encontrado, 398.

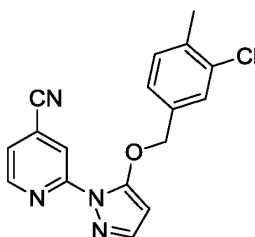
Ejemplo 92: ácido 2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (3-cloro-4-metilfenil)metanol



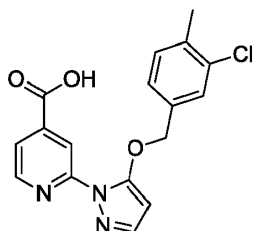
A una solución de ácido 4-cloro-2-metilbenzoico (800 mg, 4.69 mmol) en THF (8 ml) que se enfrió a 0°C, se añadió BH₃·THF (14 ml, 1 M en THF) en la solución gota a gota. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega metanol al sistema a 0°C lentamente hasta que no se liberó gas. Se eliminó el solvente y se extrajo el residuo con acetato de etilo, se concentró la fase orgánica para dar 894 mg del compuesto del título (85%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, s).

B. 2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3-cloro-4-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃ClN₄O, 325; Encontrado, 325.

C. ácido 2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

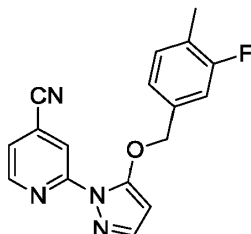


El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.31 (3H,

s), 5.23 (2H, s), 5.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.31-7.37 (2H, m), 7.52-7.54 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 4.8 Hz). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.787 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄ClN₃O₃, 344; Encontrado, 344.

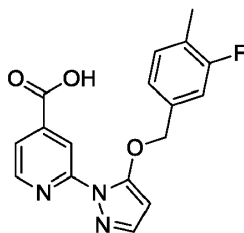
Ejemplo 93: ácido 2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

5 A. 2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3-fluoro-4-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.28 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.18-7.20 (1H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃FN₄O, 309; Encontrado, 309.

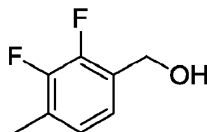
B. ácido 2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.22 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.19-7.31 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.76-7.77 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.91 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.337 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄FN₃O₃, 328; Encontrado, 328.

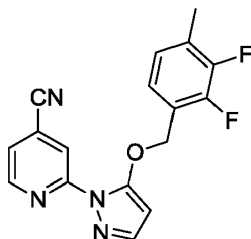
Ejemplo 94: ácido 2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

20 A. (2,3-difluoro-4-metilfenil)metanol



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2,3-difluoro-4-metil-benzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 92, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, s).

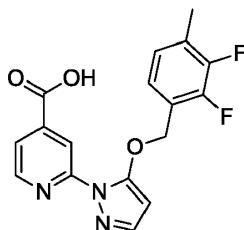
25 B. 2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2,3-difluoro-4-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz,

CDCl_3): δ 2.32 (3H, s), 5.28 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.98 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.58 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$, 327; Encontrado, 327.

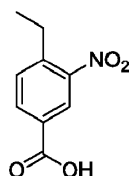
C. ácido 2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.27 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.08 (1H, s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 13.90 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH_4Ac): la pureza es >95%, $R_t = 2.269$ min. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 346; Encontrado, 346.

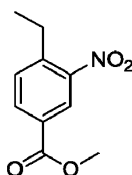
10 Preparación 5: 3-amino-4-etilbenzoato de metilo

A. ácido 4-etil-3-nitrobenzoico



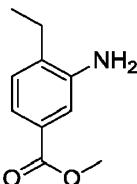
- 15 A una suspensión de ácido 4-etilbenzoico (4.53 g, 30.16 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (24 ml) a 0°C se le añadió ácido nítrico (12 ml). La mezcla se agitó durante 1.5 h a 0°C . Se vertió en agua helada, se filtró y se secó el sólido para dar 5.79 g del compuesto del título (98%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.88 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

B. 4-etil-3-nitrobenzoato de metilo



- 20 A una suspensión de ácido 4-etil-3-nitrobenzoico (5.76 g, 29.53 mmol) en metanol (30 ml) a 0°C , se le añadió SOCl_2 (10.54 g, 88.61 mmol) lentamente, se agitó a esta temperatura durante 1 h, luego se calentó hasta 50°C y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el solvente, el residuo se extrajo con acetato de etilo y se concentró para dar 6.05 g del compuesto del título (98%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.97 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.96 (3H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

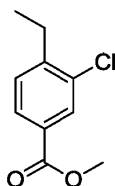
25 C. 3-amino-4-etilbenzoato de metilo



- 30 Se cargó 4-etil-3-nitrobenzoato de metilo (5.0 g, 23.92 mmol), Pd/C (500 mg) y metanol (50 ml) en un matraz, se purgó con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se filtró y se concentró para dar 4.0 g del compuesto del título (94%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.54 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.73 (2H, s), 3.87 (3H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 180; Encontrado, 180.

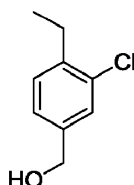
Ejemplo 95: ácido 2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 3-cloro-4-etilbenzoato de metilo



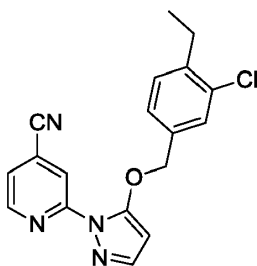
Se cargó NaNO_2 (579 mg, 8.37 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (6 ml) en un matraz. Como se añadió 3-amino-4-etilbenzoato de metilo (1.37 g, 7.62 mmol, Preparación 5) en ácido acético (18 ml) a 0°C , el color de la mezcla se volvió amarillo y luego se agitó a 5°C durante 1.5 h. La solución anterior se añadió a una mezcla oscura de CuCl (1.65 g, 16.65 mmol) en HCl concentrado (18 ml) lentamente a 0°C , se agitó durante 2 h, se vertió en agua helada, se extrajo con DCM , la fase orgánica se concentró para dar 582 mg del compuesto del título (38%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (3H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.80 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.91 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

B. (3-cloro-4-etilfenil)metanol



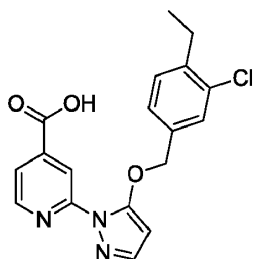
A una solución de 3-cloro-4-etilbenzoato de metilo (367 mg, 1.85 mmol) en THF (5 ml) que se enfrió hasta -50°C , se añadió LiAlH_4 (141 mg, 2.70 mmol) en porciones. Después de lo cual, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió agua (0.2 ml) lentamente, seguido de NaOH (acuoso, 10%, 0.2 ml) y agua (0.6 ml), la mezcla resultante se filtró y se lavó con THF, se concentró el filtrado para dar 308 mg del compuesto del título (98 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.74 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.63 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.35 (1H, s).

C. 2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3-cloro-4-etilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J = 8.0$ Hz), 2.76 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.74 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.26 (2H, s), 7.40-7.44 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.72 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$, 339; Encontrado, 339.

C. ácido 2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

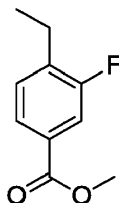


El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.15 (3H,

t, J = 10.0 Hz), 2.68 (2H, q, J = 10.0 Hz), 5.23 (2H, s), 5.95 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.36 (2H, s), 7.53 (2H, d, J = 2.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 6.4 Hz). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.773 min. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 358; Encontrado, 358.

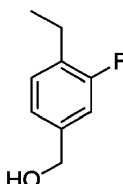
Ejemplo 96: ácido 2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

5 A. 4-etil-3-fluorobenzoato de metilo



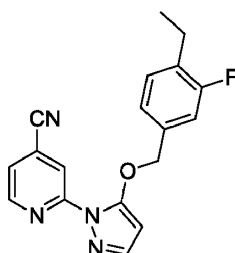
10 A 0°C, NaNO₂ (667 mg, 9.66 mmol) se añadió a una solución de 3-amino-4-etilbenzoato de metilo (1.57 g, 8.78 mmol, Preparación 5) en Py-HF (20 ml) en porciones. Después, la mezcla se calentó hasta 25°C durante 5 h, se vertió en agua helada y se extrajo con DCM, se concentró la fase orgánica para cromatografía en sílica gel (PE/EA = 10/1) para dar 650 mg del compuesto del título (40 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.91 (3H, s), 7.25-7.29 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 1.2, 10.4 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz).

B. (4-etil-3-fluorofenil)metanol



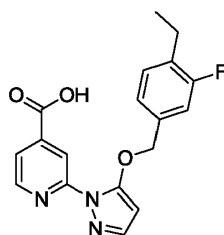
15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-etil-3-fluorobenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 95, parte B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J = 8.0 Hz), 2.66 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.64 (2H, s), 7.01-7.05 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz).

C. 2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-etil-3-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.6 Hz), 5.13 (2H, s), 5.66 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.02-7.05 (2H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.96 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₅FN₄O, 323; Encontrado, 323.

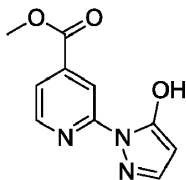
D. ácido 2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.26 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.20-7.33 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.6

Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.8 Hz) LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua-0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.634 min. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₆FN₃O₃, 342; Encontrado, 342.

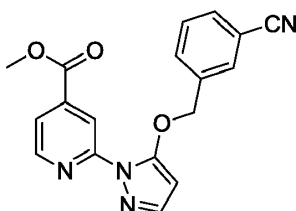
Preparación 6: 2-(5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxilato de metilo



- 5 Se purgó una solución de 2-{5-[(4-bromobencil) oxil]-1H-pirazol-1-il} piridin-4-carboxilato de metilo (765 mg, 1.97 mmol, Ejemplo 68) en DCM (8 ml) con nitrógeno y se enfrió hasta -78°C. Se añadió BBr₃ (6 ml, 5.93 mmol, 1 M en DCM) a esta temperatura. A esto, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora, se añadió metanol hasta que no se liberó gas y luego la mezcla anterior se basificó con NaHCO₃ acuoso (pH = 3). Se extrajo con acetato de etilo tres veces y la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄, se concentró y el residuo se lavó con acetato de etilo para dar 260 mg del compuesto del título (60%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 4.02 (3H, s), 7.91-7.97 (2H, m), 8.69-8.70 (2H, m). [M+H] Calculado para C₁₀H₉N₃O₃, 220; Encontrado, 220.

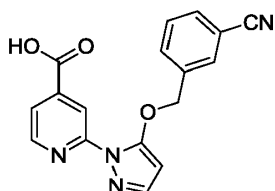
Ejemplo 97: ácido 2-[5-[(3-cianofenil)metoxil] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(3-cianofenil)metoxil] pirazol-1-il] piridin-4-carboxilato de metilo



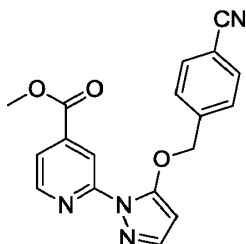
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxilato de metilo (Preparación 6) y (3-cianofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₄N₄O₃, 335; Encontrado, 335.

B. ácido 2-[5-[(3-cianofenil)metoxil] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



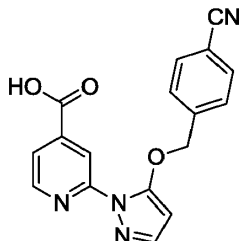
- 20 Una solución de 2-[5-[(3-cianofenil) metoxil]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo (1.0 eq) y LiOH. H₂O (3.0 eq) en una mezcla de agua (2 mL) y se agitó THF (2 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó con otros 2 ml de agua y la mezcla se lavó con acetato de etilo dos veces (6 ml x 2). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N (pH = 3), se filtró y se secó el sólido para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.36 (2H, s), 6.03 (1H, s), 7.61-7.64 (2H, m), 7.77-7.78 (1H, m), 7.82-7.84 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 4.4 Hz), 13.92 (1H, s). LCMS (fase móvil: 10%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.106 min. [M+H] Calculado para C₁₇H₁₂N₄O₃, 321; Encontrado, 321.

Ejemplo 98: 2-[5-[(4-cianofenil)metoxil] pirazol-1-il] piridin-4-carboxilato de metilo



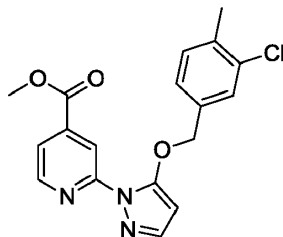
El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxilato de metilo (Preparación 6) y (4-cianofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₄N₄O₃, 335; Encontrado, 335.

Ejemplo 99: ácido 2-[5-[(4-cianofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



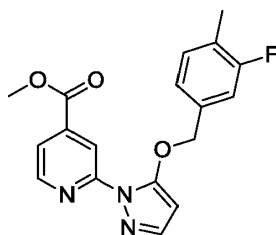
El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-cianofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo (Ejemplo 98) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 97, parte B. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.41 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.67-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 0.8 Hz, J = 4.8 Hz), 7.87-7.89 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.92 (1H, s). LCMS (fase móvil: 10%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.104 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₂N₄O₃, 321; Encontrado, 321.

Ejemplo 100: 2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo



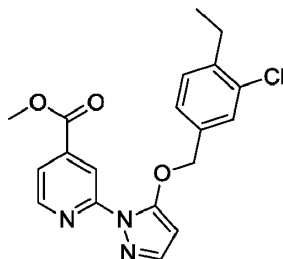
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico (Ejemplo 92) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.38 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.74 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.77-7.78 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (fase móvil: 30%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 3.628 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 358; Encontrado, 358.

Ejemplo 101: 2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico (Ejemplo 93) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.28 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.21 (2H, s), 5.75 (1H, s), 7.09-7.21 (3H, m), 7.60 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.35 (1H, s), 8.73 (1H, s). LCMS (fase móvil: 20%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% NH₄OH): la pureza es >95%, Rt = 3.936 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₆FN₃O₃, 342; Encontrado, 342.

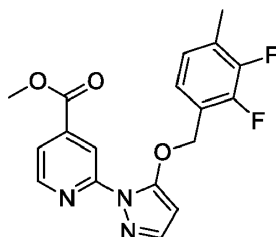
Ejemplo 102: 2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico (Ejemplo 95) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.76 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.97 (3H, s), 5.18 (2H, s), 5.75 (1H, s), 7.26 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.33 (1H, s), 8.72 (1H, d, J = 0.8 Hz). LCMS (fase móvil: 20%-95% Acetonitrilo-Agua-0.02% NH₄OH): la pureza es >95%, Rt = 4.602 min.

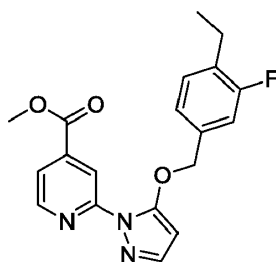
[M+H] Calculado para C₁₉H₁₈ClN₃O₃, 372; Encontrado, 372.

Ejemplo 103: 2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo



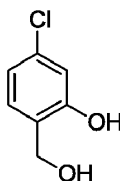
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico (Ejemplo 94) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.31 (3H, s), 3.96 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.94-6.97 (1H, m), 7.13-7.17 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.30 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz). LCMS (fase móvil: 30%-95% Acetonitrilo-Agua-0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 3.485 min. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₅F₂N₃O₃, 360; Encontrado, 360.

Ejemplo 104: 2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico (Ejemplo 96) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 62. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.67 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.97 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.12-7.23 (3H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 8.34 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (fase móvil: 30%-95% Acetonitrilo-Agua-0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 3.783 min. [M+H] Calculado para C₁₉H₁₈FN₃O₃, 356; Encontrado, 356.

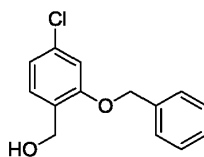
Preparación 7: 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol



Se añadió BH₃ (1 M en THF, 359 ml) a una solución de ácido 4-cloro-2-hidroxibenzoico (20.63 g, 0.12 mmol) en THF (40 ml) gota a gota a 0°C. Después de lo cual, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo dos veces con EA y se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el compuesto del título (12 g, 63%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.42 (2H, s), 4.97-5.06 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.85 (1H, s).

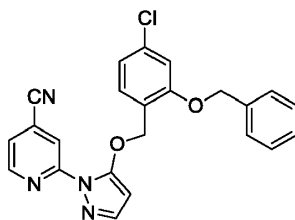
Ejemplo 105: ácido 2-[5-[(4-cloro-2-fenilmetoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. (4-cloro-2-fenilmetoxifenil)metanol



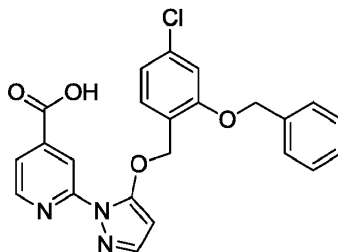
Se añadió (bromometil)benceno (323 mg, 1.89 mmol) a una mezcla de 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (300 mg, 1.89 mmol, Preparación 7) y NaOH (1.1 ml, 2 M en agua) en etanol (5 ml) a temperatura ambiente lentamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo dos veces y se lavó la fase orgánica con agua dos veces, salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Los solventes se eliminaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar 120 mg del compuesto del título (28%).

B. 2-[5-[(4-cloro-2-fenilmetoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-fenilmetoxifenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.11 (2H, s), 5.27 (2H, s), 5.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98-7.00 (2H, m), 7.33-7.39 (7H, m), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₁₇ClN₄O₂, 417, Encontrado, 417.

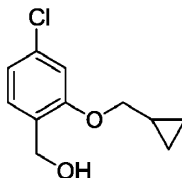
C. ácido 2-[5-[(4-cloro-2-fenilmetoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-cloro-2-fenilmetoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.21 (2H, s) 5.22 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.28-7.39 (5H, m), 7.50-7.52 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.95 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 4.8 Hz). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 4.032 min. [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₁₈ClN₃O₄, 436, Encontrado, 436.

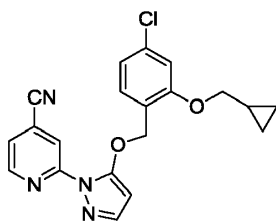
Ejemplo 106: ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenil] metanol



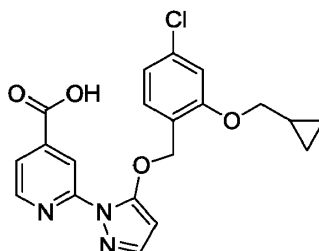
Se cargó 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (616 mg, 3.88 mmol, Preparación 7), bromociclopropilmetanol (525 mg, 3.88 mmol), K₂CO₃ (1.07 g, 7.77 mmol) y DMF (6 ml) a un matraz, purgado con nitrógeno y se calentó hasta 80°C durante la noche. Se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo dos veces y se lavó la fase orgánica con agua dos veces, salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se eliminó el solvente por cromatografía en sílica gel para dar 108 mg del compuesto del título (13%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33-0.37 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m), 1.26-1.28 (1H, m), 3.84 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.67 (2H, s), 4.86 (1H, s), 6.84 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz).

B. 2-[5-[[4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₇ClN₄O₂, 381, Encontrado, 381.

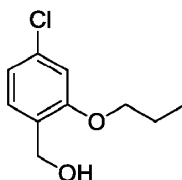
5 C. ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.28-0.29 (2H, m), 0.50-0.54 (2H, m), 1.15-1.19 (1H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.8 Hz), 5.28 (2H, s), 6.99 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.92-6.98 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 3.2). LCMS (fase móvil: 10%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.611 min. [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₈ClN₃O₄, 400, Encontrado, 400.

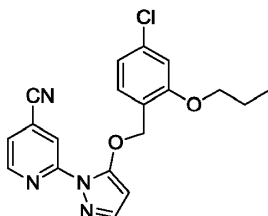
Ejemplo 107: ácido 2-[5-[(4-cloro-2-propoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (4-cloro-2-propoxifenil)metanol



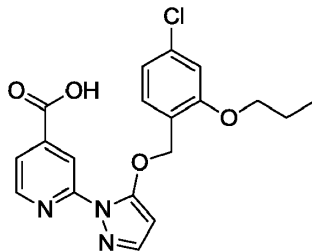
15 Se cargó 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (997 mg, 6.29 mmol, Preparación 7), yodopropano (1.17 g, 6.92 mmol), K₂CO₃ (1.74 g, 12.58 mmol) y DMF (6 ml) en un tubo sellado. La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante la noche. Luego se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo dos veces, se lavó la fase orgánica con agua dos veces, salmuera y se secó con Na₂SO₄, se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel para dar el compuesto del título (729 mg, 58%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.79-1.88 (2H, m), 3.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.64 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz).

B. 2-[5-[(4-cloro-2-propoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-propoxifenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77-1.86 (2H, m), 3.98 (2H, t, J = 2.4 Hz), 5.24 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, d, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₇ClN₄O₂, 369, Encontrado, 369.

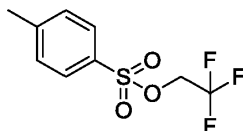
C. ácido 2-[5-[(4-cloro-2-propoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-cloro-2-propoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.61-1.70 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 5.20 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 13.86 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH_4Ac): la pureza es >95%, $R_t = 2.889$ min. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$, 388, Encontrado, 388.

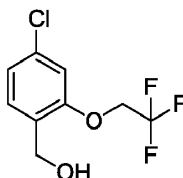
Ejemplo 108: ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo



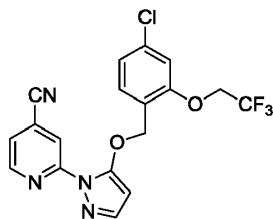
A una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (3.4 g, 17.83 mmol) y Et_3N (3.61 g, 35.66 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroetan-1-ol (2.32 g, 23.18 mmol) lentamente, la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente hasta que la TLC no mostró material de partida. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM, se recolectó la fase orgánica y se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se eliminó el solvente para dar 4.2 g del compuesto del título (93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.47 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

B. [4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] metanol



Se cargó 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1.62 g, 6.37 mmol), 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (1.01 g, 6.37 mmol, Preparación 7), K_2CO_3 (1.76 g, 12.74 mmol) y DMF (7 mL) a un matraz; calentado hasta 100°C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con EA dos veces, se lavó la fase orgánica con agua dos veces, salmuera y se secó con Na_2SO_4 , se concentró por cromatografía en gel para dar el compuesto del título (200 mg, 13%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.39 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 4.70 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.0 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

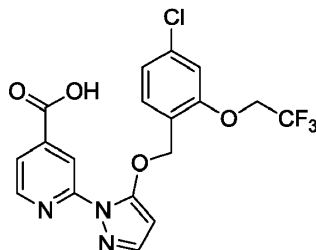
C. 2-[5-[[4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 81% a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 4.43 (2H, q, $J = 8.0$ Hz), 5.26 (2H, s), 5.79 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 5.2 Hz), 7.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58

(1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₈H₁₂ClF₃N₄O₂, 409, Encontrado, 409.

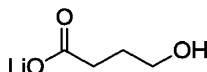
D. ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.87 (2H, q, J = 8.0 Hz), 5.22 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J = 0.4 Hz, J = 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.88 (1H, s). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.1% TFA): la pureza es >95%, Rt = 3.505 min. [M+H] Calculado para C₁₈H₁₃ClF₃N₃O₄, 428, Encontrado, 428.

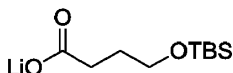
Preparación 8: 2-[4-[2-[tert-butil(dimetil)silil] oxietil] -5-[(4-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo

A. 4-hidroxibutanoiloxilítio



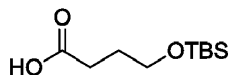
- 15 Se cargó oxolan-2-ona (9.64 g, 0.11 mmol), hidróxido de litio (4.7 g, 0.11 mmol), metanol (10 ml) y agua (4 ml) en un matraz. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El solvente se eliminó para dar el compuesto del título (14.1 g, 100%) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

B. 4-[tert-butil(dimetil)silil] oxibutanoiloxilítio



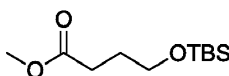
- 20 A una suspensión de 4-hidroxibutanoiloxil-litio (5.17 g, 41.03 mmol) y 1H-imidazol (4.19 g, 61.55 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió TBSCl (7.42 g, 49.04 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se separó y se lavó con agua dos veces, salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Luego se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (8.0 g, 89%). [M+H] Calculado para C₁₀H₂₁LiO₃Si, 225; Encontrado, 225.

25 C. ácido 4-[tert-butil(dimetil)silil] oxibutanoico



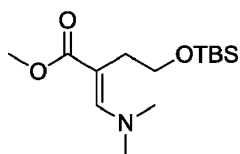
- 30 A una solución de 4-[tert-butil (dimetil) silil]oxibutanoiloxilítio (8.0 g, 35.71 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se le añadió cuidadosamente KHSO₄ (5%) para ajustar el pH a aproximadamente 1. Luego se extrajo con acetato de etilo tres veces y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron con NaSO₄ anhidro. Los extractos orgánicos se concentraron para dar el compuesto del título (7.4 g, 95%). [M+H] Calculado para C₁₀H₂₂O₃Si, 219; Encontrado, 219.

D. 4-[tert-butil(dimetil)silil] oxibutanoato de metilo



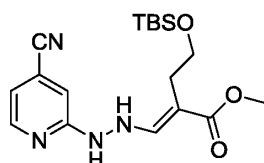
- 35 Se añadió CH₂N₂ (1.04 g, 248.1 mmol) en éter (10 ml) a ácido 4-[tert-butil (dimetil) silil]oxibutanoico (5.41 g, 24.81 mmol) en un matraz. La mezcla se agitó durante la noche y se concentró para dar el compuesto del título (5.44 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.03 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.81-1.84 (2H, m), 2.39 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.63 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.66 (3H, s). [M+H] Calculado para C₁₁H₂₄O₃Si, 233; Encontrado, 233.

E. (2E)-4-[tert-butil(dimetil)silil] oxi-2-(dimetilaminometiliden)butanoato de metilo



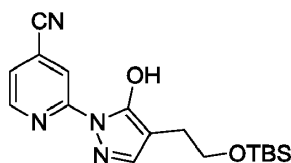
Una mezcla de 4-[tert-butil (dimetil) silil]oxibutanoato de metilo (6.8 g, 29.31 mmol) y N,N, N',N'-tetrametil-1-[(2-metilpropan-2-il) oxil]metanodiamina (5.1 g, 29.31 mmol) en DMF (14 ml) en un tubo sellado se calentó hasta 100°C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla a 0°C y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2x) y salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró para dar el compuesto del título (7.33 g, 91%). [M+H] Calculado para C₁₄H₂₉NO₃Si, 288; Encontrado, 288.

F. (2E)-4-[tert-butil(dimetil)silil] oxi-2-[[2-(4-cianopiridin-2-il)hidrazinil] metiliden]butanoato de metilo



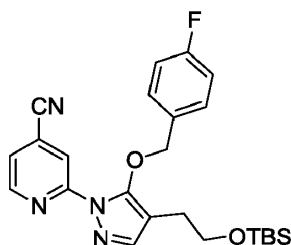
Se cargó (2E)-4-[tert-butil (dimetil) silil]oxi-2-(dimetilaminometiliden)butanoato de metilo (7.33 g, 50%, 12.72 mmol), 2-hidrazinopiridin-4-carbonitrilo (1.70 g, 12.72 mmol), ácido acético (10 mL) y etanol (50 mL) a un matraz, la mezcla se calentó hasta 90°C durante 30 min, se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó con NaHCO₃ a 0°C a pH = 8. Luego se extrajo con acetato de etilo dos veces, se concentró y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (PE/EA = 10/1) para dar el compuesto del título (3.3 g, 34%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.04 (6H, d, J = 1.6 Hz), 0.89 (9H, s), 1.96-2.17 (2H, m), 3.59 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.69 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.74 (3H, s), 6.91-6.92 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.38 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.33 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₈H₂₈N₄O₃Si, 377; Encontrado, 377.

G. 2-[4-[2-[tert-butil(dimetil)silil] oxietil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



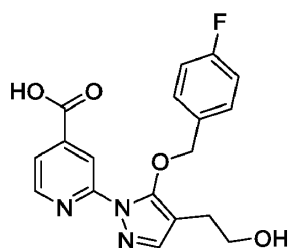
A una mezcla de (2E)-4-[tert-butil (dimetil)silil]oxi-2-[[2-(4-cianopiridin-2-il) hidrazinil]metiliden]butanoato de metilo (3.3 g, 8.77 mmol) en etanol (50 ml) a 0°C se agregó t-BuOK (2.95 g, 26.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se enfrió hasta 0°C, se diluyó con acetato de etilo y se acidificó con NaHSO₄ (5%) a pH = 3. La fase orgánica se separó y se concentró hasta un residuo que se lavó con PE/EA para dar 300 mg del compuesto del título (10%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0.00 (6H, s), 0.85 (9H, s), 2.49 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.74 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.60 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.61-8.63 (1H, m). [M+H] Calculado para C₁₇H₂₄N₄O₂Si, 345; Encontrado, 345.

H. 2-[4-[2-[tert-butil(dimetil)silil] oxietil] -5-[(4-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de 2-[4-[2-[tert-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo y (4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00 (6H, s), 0.85 (9H, s), 2.50 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.68 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.12 (2H, s), 6.98-7.02 (2H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₂₄H₂₉FN₄O₂Si, 453; Encontrado, 453.

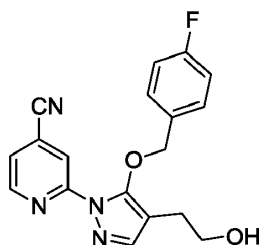
Ejemplo 109: ácido 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi] -4-(2-hidroxietil)pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 50% a partir de 2-[4-[2-[tert-butil(dimetil)silil]oxietil]-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (Preparación 8) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.47 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.52-3.57 (2H, m), 4.73 (1H, t, J = 4.8 Hz), 5.16 (2H, s), 7.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.46 (2H, dd, J = 6.4 Hz, 8.4 Hz), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.154 min. [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₆FN₃O₄, 358; Encontrado, 358.

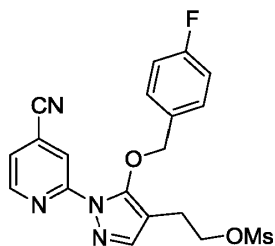
Ejemplo 110: ácido 2-[4-[2-(dimetilamino)etil]-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-(2-hidroxietil)pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



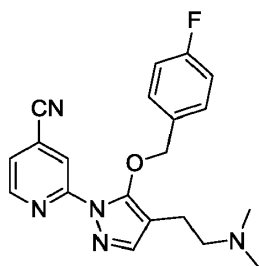
A una mezcla de 2-[4-[2-[tert-butil (dimetil) silil]oxietil]-5-[(4-fluorofenil) metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (60 mg, 0.13 mmol, Preparación 8) en THF (5 ml) se añadió HCl 3 N (1 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se enfrió hasta 0°C, se añadió acetato de etilo, agua y se acidificó con NaHCO₃ a pH = 8, y luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró para producir el compuesto del título (40 mg, 91%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅FN₄O₂, 339; Encontrado, 339.

B. metanosulfonato de 2-[1-(4-cianopiridin-2-il)-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-4-il] etilo



A una mezcla de 2-[5-[(4-fluorofenil) metoxi]-4-(2-hidroxietil)pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (40 mg, 0.12 mmol), Et₃N (26 mg, 0.26 mmol) en DCM (5 ml) se añadió MeSO₂Cl (17 mg, 0.15 mmol) a 0°C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua y se extrajo con DCM y se concentró para producir el compuesto del título (42 mg, 87%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₇FN₄O₄S, 417; Encontrado, 417.

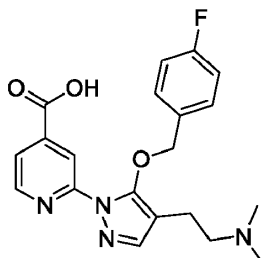
C. 2-[4-[2-(dimetilamino)etil]-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



A una solución de metanosulfonato de 2-[1-(4-cianopiridin-2-il)-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-4-il]etilo (42 mg, 0.1 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (41 mg, 0.5 mmol) en ACN (3 ml) se añadió K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol) y KI (62 mg,

0.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante la noche. Se filtró, se eliminó el solvente y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16 mg, 44%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45 (6H, s), 2.56-2.61 (2H, m), 2.69-2.73 (2H, m), 5.16 (2H, s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.35-7.41 (3H, m), 7.53 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₂₀H₂₀FN₅O, 366; Encontrado, 366.

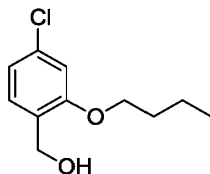
- 5 D. ácido 2-[4-[2-(dimetilamino)etil]-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



- 10 Una mezcla de 2-[4-[2-(dimetilamino)etil]-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (16 mg, 0.04 mmol) en NaOH acuoso (5 M, 0.1 ml) y etanol (2 ml) se calentó hasta reflujo durante media hora. Luego se enfrió en un baño de agua helada, se ajustó el pH a 3-4, se filtró, se recolectó el sólido y se secó para dar el compuesto del título (11 mg, 50%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2.68-2.71 (2H, m), 2.81 (6H, s), 3.21-3.24 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.91-6.96 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.04 (1H, s), 8.56 (1H, br). LCMS (fase móvil: 5%-95% Acetonitrilo-Agua- 0.02% NH₄Ac): la pureza es >95%, Rt = 2.153 min. [M+H] Calculado para C₂₀H₂₁FN₄O₃, 385; Encontrado, 385.

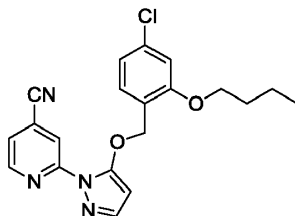
Ejemplo 111: ácido 2-[5-[(2-butoxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

- 15 A. (4-cloro-2-butoxifenil)metanol



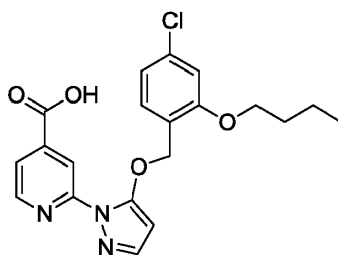
- 20 Se cargó 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (965 mg, 6.09 mmol, Preparación 7), bromobutano (918 mmol, 6.70 mmol), K₂CO₃ (1.68 g, 12.19 mmol) y DMF (6 ml) en un tubo sellado, y la mezcla se calentó hasta 100°C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo dos veces y el extracto orgánico se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 600 mg del compuesto del título (46%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46-1.56 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 2.23 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.00 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.64 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.8 Hz).

- 25 B. 2-[5-[(2-butoxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-butoxifenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 4.01 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.23 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₂₀H₁₉ClN₄O₂, 383; Encontrado, 383.

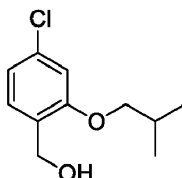
C. ácido 2-[5-[(2-butoxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-butoxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.82 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.27-1.36 (2H, m), 1.57-1.64 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.19 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.86 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$, 402; Encontrado, 402.

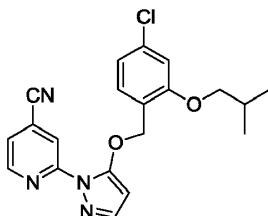
Ejemplo 112: ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metilpropoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-cloro-2-(2-metilpropoxi)fenil]metanol



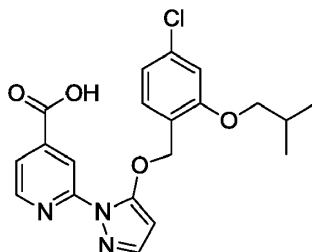
El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (Preparación 7) y 1-bromo-2-metilpropano de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 111, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.07-2.17 (1H, m), 2.29 (1H, s), 3.75 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.65 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz).

B. 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metilpropoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-2-(2-metilpropoxi)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.06-2.12 (1H, m), 3.77 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.24 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$, 383; Encontrado, 383.

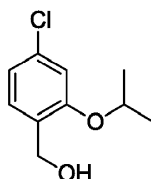
C. ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metilpropoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metilpropoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.88 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.91-1.97 (1H, m), 3.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.19 (2H, s), 5.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 4.4 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$, 402; Encontrado, 402.

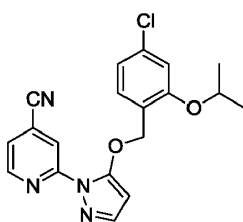
Ejemplo 113: ácido 2-[5-[(4-cloro-2-propan-2-iloifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (4-cloro-2-propan-2-iloifenil)metanol



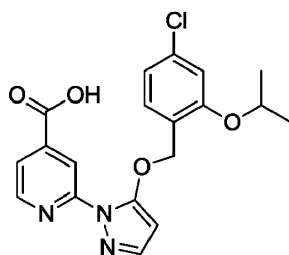
- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (Preparación 7) y isopropilbromide de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 111, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.40 (1H, s), 4.55-4.59 (1H, m), 4.61 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz).

B. 2-[5-[(4-cloro-2-propan-2-iloifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-propan-2-iloifenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.34 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.56-4.62 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₇ClN₄O₂, 369; Encontrado, 369.

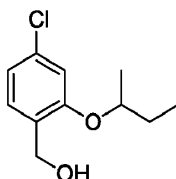
15 C. ácido 2-[5-[(4-cloro-2-propan-2-iloifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-cloro-2-propan-2-iloifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.19 (6H, d, J = 6.0 Hz), 4.66-4.72 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.87 (1H, s). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₈ClN₃O₄, 388; Encontrado, 388.

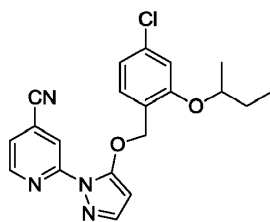
Ejemplo 114: ácido 2-[5-[(2-butan-2-iloxi-4-clorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (2-butan-2-iloxi-4-clorofenil)metanol



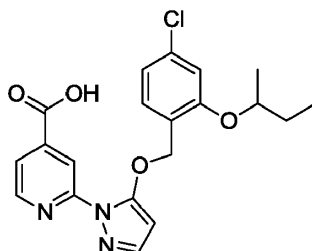
- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (Preparación 7) y 2-bromobutane de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 111, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.32 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.65-1.79 (2H, m), 2.30 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.32-4.40 (1H, m), 4.62 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz).

B. 2-[5-[(2-butan-2-iloxi-4-clorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-butan-2-iloxi-4-clorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₉ClN₄O₂, 383; Encontrado, 383.

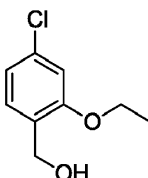
5 C. ácido 2-[5-[(2-butan-2-iloxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-butan-2-iloxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.82 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.14 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.50-1.59 (2H, m), 4.46-4.51 (1H, m), 5.15 (2H, s), 5.92 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 4.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₂₀ClN₃O₄, 402; Encontrado, 402.

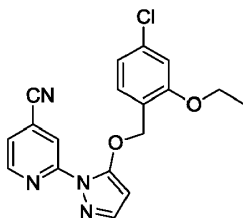
Ejemplo 115: ácido 2-[5-[(4-cloro-2-etoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. (4-cloro-2-etoxifenil)metanol



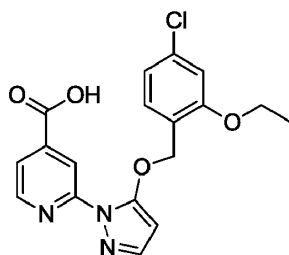
15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (Preparación 7) y etilbromuro de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 111, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.44 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.24 (1H, s), 4.07 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.64 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz).

B. 2-[5-[(4-cloro-2-etoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-etoxifenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.42 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.09 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.23 (2H, s), 5.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅ClN₄O₂, 355; Encontrado, 355.

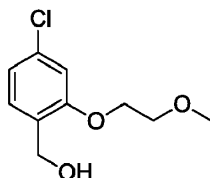
C. ácido 2-[5-[(4-cloro-2-etoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.26 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.08 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.20 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz), 13.87 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₆ClN₃O₄, 374; Encontrado, 374.

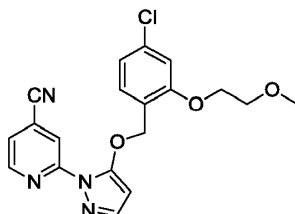
Ejemplo 116: ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil] metanol



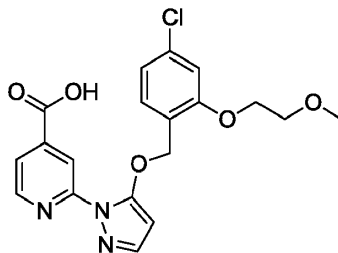
10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (Preparación 7) y 2-metoxietilbromuro de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 111, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.24 (3H, s), 3.73-3.75 (2H, m), 4.16-4.18 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.87 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz).

B. 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.39 (3H, s), 3.74 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.18 (2H, t, J = 4.8 Hz), 5.26 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₇ClN₄O₃, 385; Encontrado, 385.

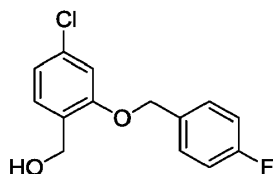
C. ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.25 (3H, s), 3.61 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.17 (2H, t, J = 4.4 Hz), 5.20 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 13.85 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₈ClN₃O₅, 404; Encontrado, 404.

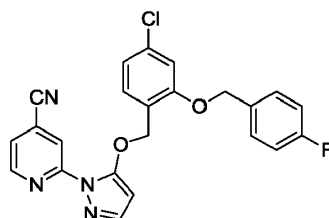
Ejemplo 117: ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-cloro-2-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metanol



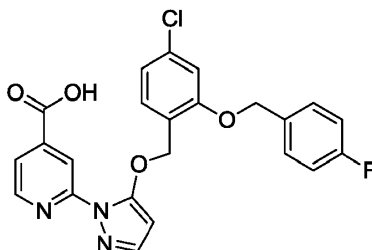
A una solución de 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (943 mg, 5.95 mmol) y NaOH (3.5 ml, 6.54 mmol, 2 M en agua) en etanol (10 ml) se le añadió 4-(bromometil)-1-fluorobenceno (1.13 g, 5.95 mmol) lentamente, la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recolectó y se lavó con agua, salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el solvente para dar 900 mg del compuesto del título (57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.08 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.05 (2H, s), 6.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.07-7.11 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.37-7.40 (2H, m).

B. 2-[5-[[4-cloro-2-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.07 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.98-7.07 (4H, m), 7.32-7.39 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.00 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₂₃H₁₆ClFN₄O₂, 435; Encontrado, 435.

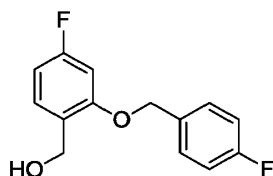
C. ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.17 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.99 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J = 5.6 Hz, 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.6 Hz), 13.86 (1H, s). [M+H] Calculado para C₂₃H₁₇ClFN₃O₄, 454; Encontrado, 454.

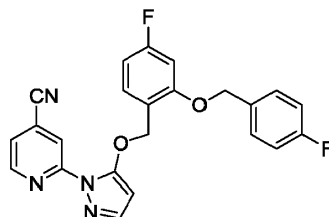
Ejemplo 118: ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metanol



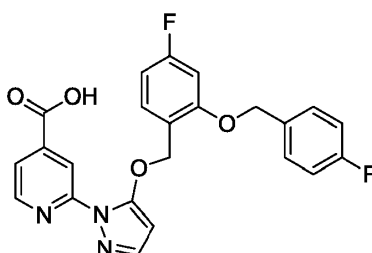
El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-2-(hidroximetil)fenol y 4-(bromometil)-1-fluorobenceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 117, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.07 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.67 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.05 (2H, s), 6.65-6.68 (2H, m), 7.07-7.11 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.37-7.41 (2H, m).

B. 2-[5-[[4-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H]
5 Calculado para $C_{23}H_{16}F_2N_4O_2$, 419; Encontrado, 419.

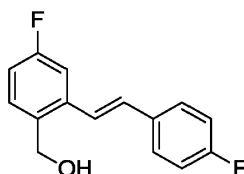
C. ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. 1H RMN (400 MHz, DMSO-
10 d_6): δ 5.15 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78-6.83 (1H, m), 7.03 (1H, t, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.42 (2H, dd, J = 5.2 Hz, 8.4 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 8.02 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para $C_{23}H_{17}F_2N_3O_4$, 438; Encontrado, 438.

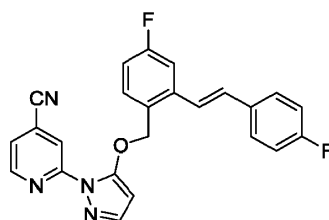
Ejemplo 119: ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil] fenil] metanol



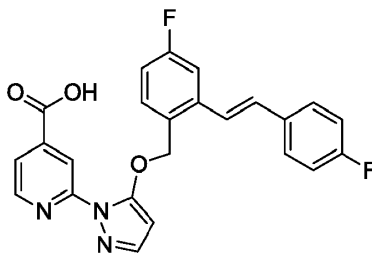
Se cargó (2-bromo-4-fluorofenil)metanol (954 mg, 4.65 mmol), 4-fluoro-1-vinilbenceno (1.14 g, 9.31 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (49 mg, 0.07 mmol), Et_3N (942 mg, 9.31 mmol) y DMF (5 ml) a un tubo sellado, la mezcla se purgó luego con nitrógeno, se calentó hasta 150°C durante 3 h en un horno microondas. La mezcla de reacción se filtró, luego el
20 filtrado se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 569 mg del compuesto del título (50%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.60 (1H, t, J = 6.4 Hz), 4.78 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.93-7.08 (4H, m), 7.31-7.35 (3H, m), 7.48-7.52 (2H, m).

B. 2-[5-[[4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.31 (2H, s), 5.82 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.96-7.04 (4H, m), 7.22-7.23 (1H, m), 7.34-7.41 (5H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.90 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para $C_{24}H_{16}F_2N_4O$, 415; Encontrado, 415.

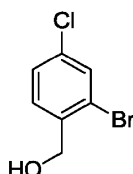
C. ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.45 (2H, s), 6.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09-7.25 (4H, m), 7.38 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.51-7.65 (6H, m), 7.98 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.6 Hz), 13.83 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₁₇F₂N₃O₃, 434; Encontrado, 434.

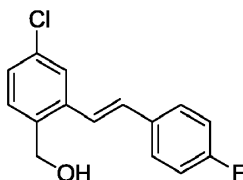
Ejemplo 120: ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. (2-bromo-4-clorofenil)metanol



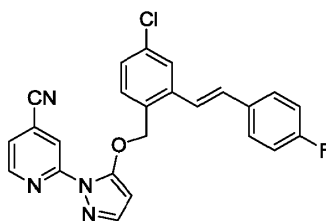
10 Se añadió BH₃ (1 M en THF, 40 ml) a una solución de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (3.14 g, 13.33 mmol) en THF (3 ml) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo con acetato de etilo dos veces y se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró para dar el compuesto del título (2.5 g, 85%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.72 (2H, s), 7.32 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 8.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz).

15 B. [4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metanol



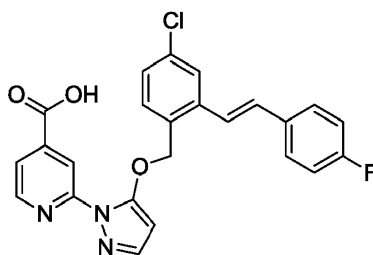
El compuesto del título se preparó a partir de (2-bromo-4-clorofenil)metanol y 4-fluoro-1-vinilbenceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 119, parte B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.72 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.77 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.98-7.08 (3H, m), 7.22-7.34 (3H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 1.6 Hz).

20 C. 2-[5-[[4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.31 (2H, s), 5.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.96-7.04 (3H, m), 7.18-7.28 (3H, m), 7.35-7.39 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.90 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₄H₁₆ClFN₄O, 431; Encontrado, 431.

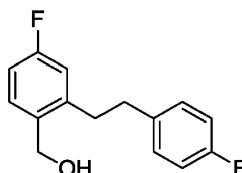
D. ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.45 (2H, s), 6.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.16-7.27 (3H, m), 7.34-7.38 (2H, m), 7.53-7.63 (5H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_3$, 450; Encontrado, 450.

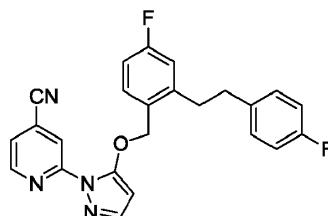
Ejemplo 121: ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[2-(4-fluorofenil)etil] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-fluoro-2-[2-(4-fluorofenil)etil] fenil] metanol



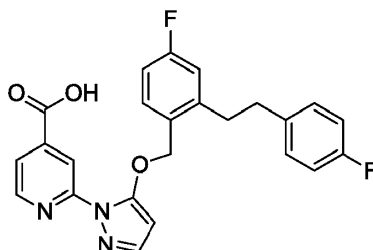
Se cargó [4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metanol (568 mg, 2.31 mmol, Ejemplo 119, parte A), Pd/C (65 mg) y metanol (6 mL) a un matraz, la mezcla luego se purgó con hidrógeno, se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se filtró, el filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 214 mg del compuesto del título (37%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.42 (1H, t, J = 5.2 Hz), 2.83-2.98 (4H, m), 4.59 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.88-6.98 (4H, m), 7.08-7.11 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m).

B. 2-[5-[[4-fluoro-2-[2-(4-fluorofenil)etil] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-fluoro-2-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.86-2.98 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.90-7.01 (6H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.95 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 4.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$, 417; Encontrado, 417.

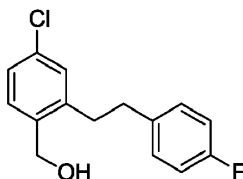
C. ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[2-(4-fluorofenil)etil] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-fluoro-2-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.80-2.93 (4H, m), 5.25 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.00-7.12 (6H, m), 7.56 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.01 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 436; Encontrado, 436.

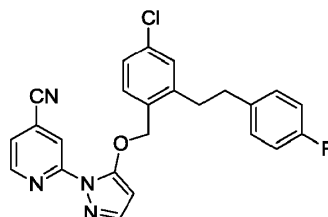
Ejemplo 122: ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[2-(4-fluorofenil)etil] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-cloro-2-[2-(4-fluorofenil)etil] fenil] metanol



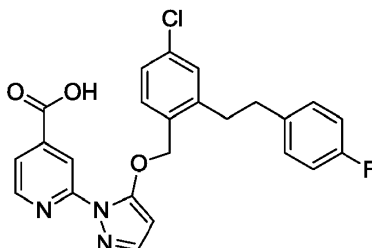
El compuesto del título se preparó a partir de [4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metanol (Ejemplo 120, parte B) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 121, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.46 (1H, s), 2.84-2.94 (4H, m), 4.54 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.84-6.98 (2H, m), 7.08-7.11 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

B. 2-[5-[[4-cloro-2-[2-(4-fluorofenil)etil] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-2-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.86-2.95 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.91-7.01 (4H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.33-7.36 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.57 (1H, dd, $J = 0.8$ Hz, 5.2 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$, 433; Encontrado, 433.

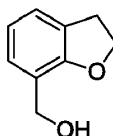
C. ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[2-(4-fluorofenil)etil] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.80-2.93 (4H, m), 5.27 (2H, s), 6.08 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (2H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.12 (2H, dd, $J = 6.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.29 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4 Hz), 7.33 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 5.2 Hz), 8.02 (1H, s), 8.56 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_3$, 452; Encontrado, 452.

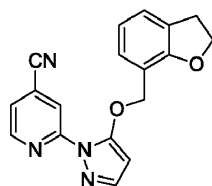
Ejemplo 123: ácido 2-[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetoxi)pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetanol



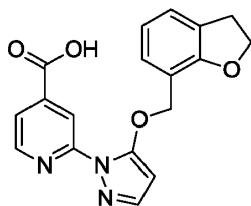
Se añadió BH_3 (1 M en THF, 9 ml) a una solución de ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxílico (481 mg, 2.93 mmol) en THF (7 ml) gota a gota a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo con acetato de etilo dos veces y se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el compuesto del título (340 mg, 77%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.09 (1H, s), 3.22 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.61 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.67 (2H, s), 6.83 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.2$ Hz).

B. 2-[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetoxi)pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.27 (2H, q, J = 8.8 Hz), 4.68 (2H, q, J = 8.8 Hz), 5.21 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.86 (1H, q, J = 7.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₄N₄O₂, 319; Encontrado, 319.

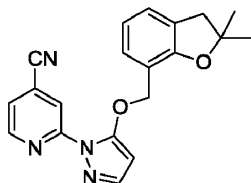
C. ácido 2-[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetoxi)pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3.17 (2H, q, J = 8.4 Hz), 4.55 (2H, q, J = 8.4 Hz), 5.11 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.81 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.18-7.20 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅N₃O₄, 338; Encontrado, 338.

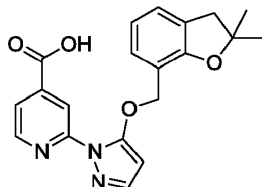
Ejemplo 124: ácido 2-[5-[(2,2-dimetil-3H-1-benzofuran-7-il)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

15 A. 2-[5-[(2,2-dimetil-3H-1-benzofuran-7-il)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2,2-dimetil-3H-1-benzofuran-7-il)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (6H, s), 3.03 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.83 (1H, q, J = 8.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.07 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₈N₄O₂, 347; Encontrado, 347.

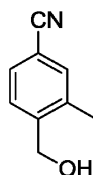
B. ácido 2-[5-[(2,2-dimetil-3H-1-benzofuran-7-il)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2,2-dimetil-3H-1-benzofuran-7-il)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.38 (6H, s), 3.00 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.70-6.81 (1H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₉N₃O₄, 366; Encontrado, 366.

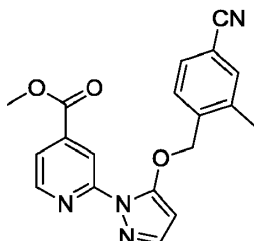
Ejemplo 125: ácido 2-[5-[(4-ciano-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

30 A. 4-(hidroximetil)-3-metilbenzonitrilo



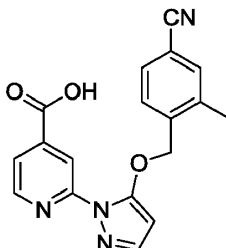
Se cargó 4-ciano-2-metilbenzoato de metilo (627 mg, 3.57 mmol), THF (12 ml) y etanol (12 ml) en un matraz, seguido de CaCl_2 (418 mg, 3.57 mmol) y NaBH_4 (265 mg, 7.16 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 325 mg del compuesto del título (62%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.83 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.33 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.43 (1H, s), 7.52-7.56 (2H, m).

B. 2-[5-[(4-ciano-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxilato de metilo



A una mezcla de 2-(5-hidroxipirazol-1-il) piridin-4-carboxilato de metilo (Preparación 6, 112 mg, 0.51 mmol), 4-(hidroximetil)-3-metilbenzonitrilo (83 mg, 0.56 mmol), PPh_3 (268 mg, 1.02 mmol) y THF (6 ml) enfriado en un baño de agua helada, se añadió DIAD (207 mg, 1.02 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 112 mg del compuesto del título (63%). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$, 349; Encontrado, 349.

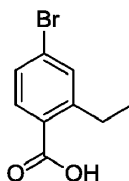
C. ácido 2-[5-[(4-ciano-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



Se cargó 2-[5-[(4-ciano-2-metilfenil) metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo (112 mg, 0.32 mmol), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (14 mg, 0.32 mmol), agua (2 mL) y THF (2 mL) a un matraz, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se agregaron otros 2 mL de agua y la mezcla se lavó con acetato de etilo dos veces (6 mL x 2). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N ($\text{pH} = 3$), se filtró y se secó el sólido para dar el compuesto del título. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.37 (3H, s), 5.37 (2H, s), 6.10 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.70-7.77 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J = 5.4$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$, 335; Encontrado, 335.

Ejemplo 126: ácido 2-[5-[(4-ciano-2-etilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

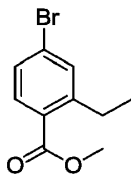
A. ácido 4-bromo-2-etilbenzoico



A una solución de color amarillo de 2,2,6,6-TMPH (8.30 g, 58.88 mmol) en THF (9 ml) se le añadió lentamente $n\text{-BuLi}$ (25 ml) a -78°C bajo protección de nitrógeno. Para ello, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó a esta temperatura durante una hora y luego se enfrió de nuevo hasta -78°C . Se añadió lentamente una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (6.0 g, 28.04 mmol) en THF (60 ml), se mantuvo en agitación a esta temperatura durante una hora, se añadió solución de MeI (7.96 g, 56.07 mmol) (en 35 mL de THF), la mezcla anterior se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente. LCMS mostró que la reacción se completó. Se añadió agua y luego se lavó la mezcla con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a $\text{pH} = 1$, se extrajo con acetato de etilo dos veces

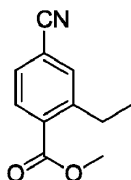
y se concentró la fase orgánica hasta un residuo que se trituró con PE/EA = 1/1 para dar 4.28 g del compuesto del título (67%).

B. 4-bromo-2-etilbenzoato de metilo



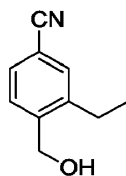
- 5 Se cargó el compuesto ácido 4-bromo-2-etilbenzoico (2.05 g, 9.58 mmol) y metanol (20 ml) a un matraz, se añadió lentamente SOCl_2 (3.42 g, 28.74 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C durante tres horas. Se eliminó el solvente y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 , se filtró, el filtrado se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 1.9 g del compuesto del título (87%).

C. 4-ciano-2-etilbenzoato de metilo



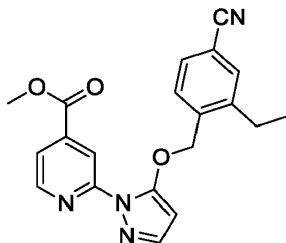
- 10 Se cargó 4-bromo-2-etilbenzoato de metilo (1.9 g, 7.85 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (1.48 g, 12.56 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0 g, 0.94 mmol) y DMF (30 ml) a una matraz, el sistema se purgó luego con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 6 h. Luego se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se concentró la fase orgánica por cromatografía en columna instantánea para dar 0.6 g del compuesto del título (40%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.99 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.92 (3H, s), 7.52-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

D. 3-etil-4-(hidroximetil)benzonitrilo



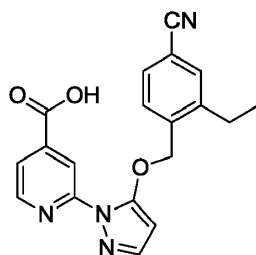
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciano-2-etilbenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, $J = 5.7$ Hz), 1.63 (1H, s), 2.67 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 4.68 (2H, s), 7.16-7.19 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J = 6.0$ Hz).

E. 2-[5-[(4-ciano-2-etilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxilato de metilo



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxilato de metilo (Preparación 6) y 3-etil-4-(hidroximetil)benzonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.73 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.96 (3H, s), 5.28 (2H, s), 5.77 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.53-7.67 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$, 363; Encontrado, 363.

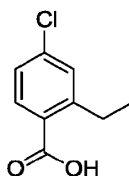
F. ácido 2-[5-[(4-ciano-2-etilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-ciano-2-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125, parte C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.16 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.73 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.39 (2H, s), 6.10 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.69-7.76 (4H, m), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₆N₄O₃, 349; Encontrado, 349

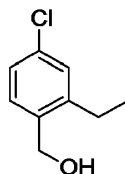
Ejemplo 127: ácido 2-[5-[(4-cloro-2-etilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. ácido 4-cloro-2-etilbenzoico



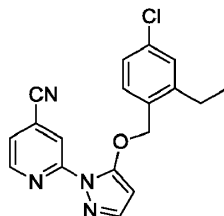
10 A una solución de color amarillo de 2,2,6,6-TMPH (5.45 g, 38.69 mmol) en THF (6 ml) se añadió lentamente n-BuLi (16 ml) a -78°C bajo protección de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó a esta temperatura durante una hora y luego se enfrió hasta -78°C nuevamente, una solución de ácido 4-cloro-2-etilbenzoico (3.0 g, 17.58 mmol) en THF (30 mL) se añadió lentamente, se mantuvo en agitación a esta temperatura durante una hora, se añadió solución de MeI (5.49 g, 38.69 mmol) (en 20 ml de THF), la mezcla anterior se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente. LCMS mostró la finalización de la reacción, se añadió agua, la mezcla se lavó luego con acetato de etilo, la fase acuosa se acidificó a pH = 1, se extrajo con acetato de etilo dos veces y se concentró la fase orgánica, se lavó el residuo con PE/EA = 1/1 para dar 1.5 g del compuesto del título (46%).

B. (4-cloro-2-etilfenil)metanol



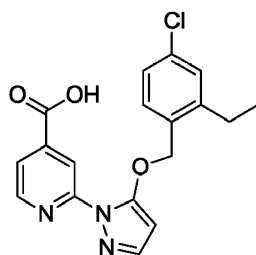
20 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-cloro-2-etilbenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 123, parte A. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 5.7 Hz), 1.63 (1H, s), 2.67 (2H, q, J = 5.7 Hz), 4.68 (2H, s), 7.16-7.19 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 6.0 Hz).

C. 2-[5-[(4-cloro-2-etilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-cloro-2-etilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.20 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅ClN₄O, 339; Encontrado, 339

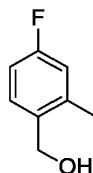
D. ácido 2-[5-[(4-cloro-2-etilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-cloro-2-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.12 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.28 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 358; Encontrado, 358.

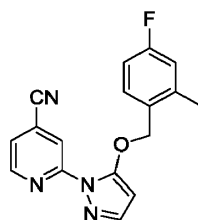
Ejemplo 128: ácido 2-[5-[(4-fluoro-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (4-fluoro-2-metilfenil)metanol



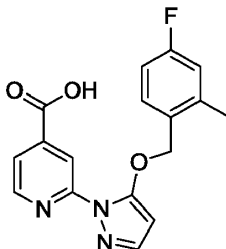
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 123, parte A.

B. 2-[5-[(4-fluoro-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-fluoro-2-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.38 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.78 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}$, 309; Encontrado, 309.

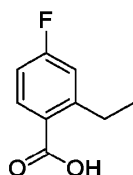
C. ácido 2-[5-[(4-fluoro-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-fluoro-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.35 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$, 328; Encontrado, 328.

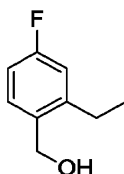
Ejemplo 129: ácido 2-[5-[(2-etil-4-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

- 25 A. ácido 2-etil-4-fluorobenzoico



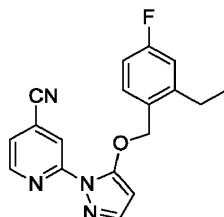
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-fluoro-2-metilbenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126, parte A. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.15 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.94 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.07-7.20 (2H, m), 7.86 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 8.7 Hz), 12.91 (1H, s).

5 B. (2-etil-4-fluorofenil)metanol



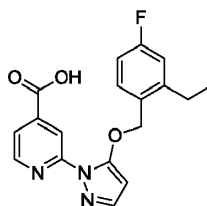
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-etil-4-fluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 123, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.71 (2H, q, J = 7.5 Hz), 4.67 (2H, s), 6.84-6.95 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 6.3 Hz, 8.4 Hz).

10 C. 2-[5-[(2-etil-4-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-etil-4-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.20 (2H, s), 5.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.89-7.00 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.98 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$, 323; Encontrado, 323.

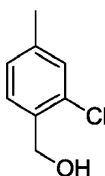
D. ácido 2-[5-[(2-etil-4-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-etil-4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.12 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.70 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.26 (2H, s), 6.10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 6.4 Hz, 8.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 4.8 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$, 342; Encontrado, 342.

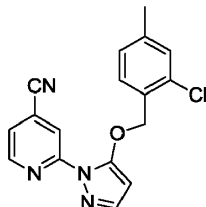
Ejemplo 130: ácido 2-[5-[(2-cloro-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

25 A. (2-cloro-4-metilfenil)metanol



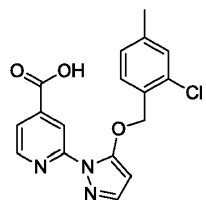
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-cloro-4-metilbenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 123, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.90 (1H, s), 2.33 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

B. 2-[5-[(2-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-cloro-4-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.80 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J = 1.2$ Hz, 5.2 Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{CN}_4\text{O}$, 325; Encontrado, 325.

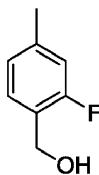
C. ácido 2-[5-[(2-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.31 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 5.2 Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 344; Encontrado, 344.

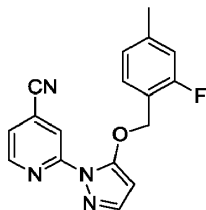
Ejemplo 131: ácido 2-[5-[(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. (2-fluoro-4-metilfenil)metanol



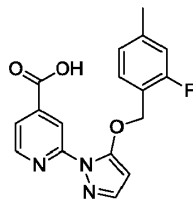
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 123, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.71 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.34 (3H, s), 4.71 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.85-6.96 (2H, m), 7.24-7.30 (1H, m).

B. 2-[5-[(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-fluoro-4-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}$, 309; Encontrado, 309.

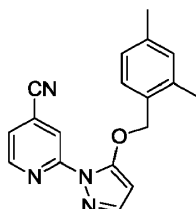
C. ácido 2-[5-[(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.31 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.47 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$, 328; Encontrado, 328.

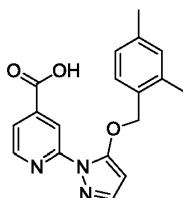
Ejemplo 132: ácido 2-[5-[(2,4-dimetilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(2,4-dimetilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2,4-dimetilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, 305; Encontrado, 305.

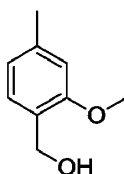
B. ácido 2-[5-[(2,4-dimetilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2,4-dimetilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 8.03 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 13.83 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$, 324; Encontrado, 324.

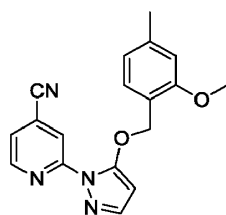
Ejemplo 133: ácido 2-[5-[(2-metoxi-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. (2-metoxi-4-metilfenil)metanol



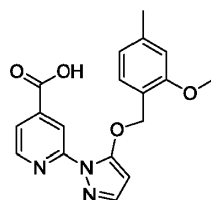
25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-metoxi-4-metilbenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 123, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 5.7$ Hz).

B. 2-[5-[(2-metoxi-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-metoxi-4-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.37 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.23 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.76-6.79 (2H, m), 7.24-7.26 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 4.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₆N₄O₂, 321, Encontrado, 321.

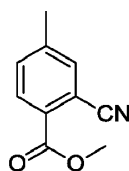
C. ácido 2-[5-[(2-metoxi-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-metoxi-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.30 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.17 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.86 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₇N₃O₄, 340; Encontrado, 340.

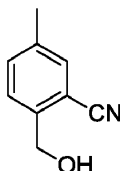
Ejemplo 134: ácido 2-[5-[(2-ciano-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

15 A. 2-ciano-4-metilbenzoato de metilo



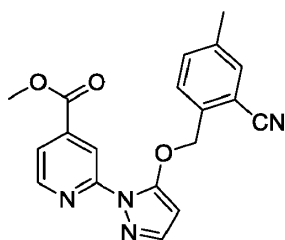
El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 126, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.45 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.46 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.60 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 6.0 Hz).

20 B. 2-(hidroximetil)-5-metilbenzonitrilo



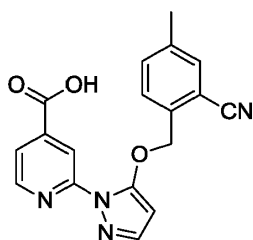
El compuesto del título se preparó a partir de 2-ciano-4-metilbenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125, parte A. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.44 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.27 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67 (1H, s).

25 C. 2-[5-[(2-ciano-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxilato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxilato de metilo (Preparación 6) y 2-(hidroximetil)-5-metilbenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125, parte B. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.40 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.40 (2H, s), 5.83 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.58-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₆N₄O₃, 349, Encontrado, 349.

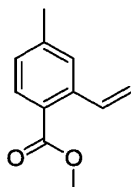
D. ácido 2-[5-[(2-ciano-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-ciano-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 125, parte C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.35 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₄N₄O₃, 335, Encontrado, 335.

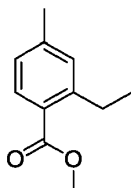
Ejemplo 135: ácido 2-[5-[(2-etil-4-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-etenil-4-metilbenzoato de metilo



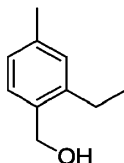
Una mezcla de 2-bromo-4-metilbenzoato de metilo (1.06 g, 4.63 mmol), sal potásica de viniltrifluoroborato (621 mg, 4.63 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (203 mg, 0.28 mmol) y TEA (1.40 g, 13.89 mmol) en n-PrOH (11 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 100°C durante 2 h. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se extrajo con acetato de etilo dos veces. El extracto orgánico se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 500 mg del compuesto del título (60%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.33 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 10.8 Hz), 5.62 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 17.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.37 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 17.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz).

B. 2-etil-4-metilbenzoato de metilo



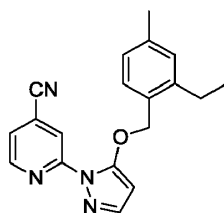
Se cargó el compuesto de 2-etenil-4-metilbenzoato de metilo (773 mg, 4.42 mmol), Pd/C (100 mg) y metanol (14 ml) en un matraz, la mezcla se purgó luego con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se filtró, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (646 mg, 83%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.36 (3H, s), 2.95 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.87 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 8.1 Hz).

C. (2-etil-4-metilfenil)metanol



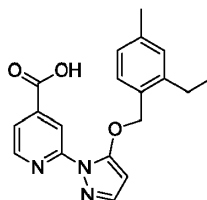
A una solución del compuesto 2-etil-4-metilbenzoato de metilo (646 mg, 3.65 mmol) en THF (6 ml) enfriada hasta -50°C, se le añadió LiAlH₄ (277 mg, 7.30 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió agua (0.3 ml) lentamente, seguido de NaOH (acuoso, 10%, 0.3 ml) y agua (0.9 ml), la mezcla resultante se filtró y se lavó con THF, se concentró el filtrado para dar 518 mg del compuesto del título (95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.54 (1H, s), 2.33 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 4.67 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.6 Hz).

D. 2-[5-[(2-etil-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-etil-4-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.35 (3H, s), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.21 (2H, s), 5.79 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.07 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.96-7.97 (1H, s), 8.66 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₈N₄O, 319; Encontrado, 319.

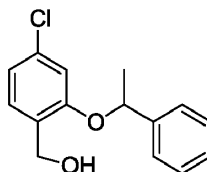
E. ácido 2-[5-[(2-etil-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-etil-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.27 (3H, s), 2.64 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.22 (2H, s), 6.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.02 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₉N₃O₃, 338; Encontrado, 338.

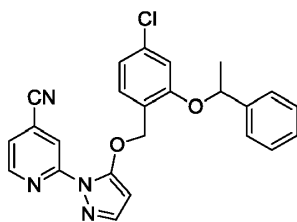
Ejemplo 136: ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(1-feniletoksi)fenil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. [4-cloro-2-(1-feniletoksi)fenil] metanol



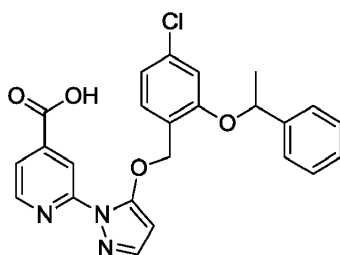
Se cargó 5-cloro-2-(hidroximetil)fenol (787 mg, 4.96 mmol), (bromoetil)benceno (1.01 g, 5.46 mmol), K₂CO₃ (1.37 g, 9.93 mmol) y DMF (8 ml) en un matraz, calentado hasta 100°C durante la noche. Se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo dos veces y se lavó la fase orgánica con agua dos veces, salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. A continuación, se eliminó el solvente y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 1.0 g del compuesto del título (77%).

B. 2-[5-[[4-cloro-2-(1-feniletoksi)fenil] metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-2-(1-feniletoxi)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H] Calculado para $C_{24}H_{19}ClN_4O_2$, 431; Encontrado, 431.

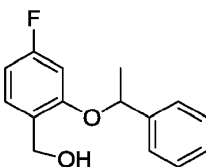
- 5 C. ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(1-feniletoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-2-(1-feniletoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz), 5.25-5.33 (2H, m), 5.57-5.63 (1H, m), 6.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.93-6.95 (2H, m), 7.21-7.35 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.74-7.56 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 1.8 Hz). [M+H] Calculado para $C_{24}H_{20}CN_3O_4$, 450; Encontrado, 450.

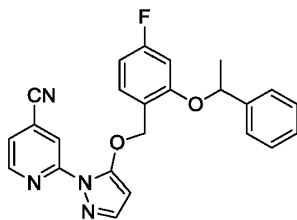
Ejemplo 137: ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

- A. [4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil] metanol



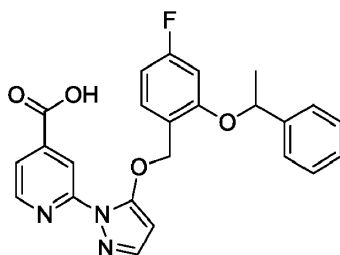
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-fluoro-2-(hidroximetil)fenol y (bromoetil)benceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 136, parte A.

- B. 2-[5-[[4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H] Calculado para $C_{24}H_{19}FN_4O_2$, 415; Encontrado, 415.

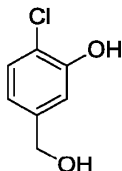
- C. ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-(1-feniletoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-fluoro-2-(1-feniletoksi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.45 (3H, d, J = 6.6 Hz), 5.24-5.32 (2H, m), 5.53-5.60 (1H, m), 6.07 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.67-6.78 (2H, m), 7.21-7.34 (5H, m), 7.50 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.60-7.62 (1H, m), 7.74-7.75 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.1 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$, 434; Encontrado, 434.

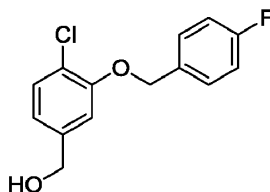
Ejemplo 138: ácido 2-[5-[[4-cloro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-cloro-5-(hidroximetil)fenol



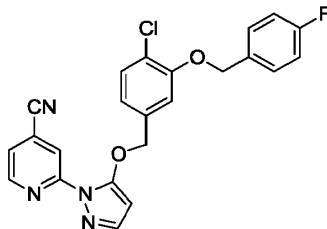
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-cloro-3-hidroxibenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 123, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.39 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.18 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.70-6.73 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 7.8 Hz), 10.03 (1H, s).

B. [4-cloro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metanol



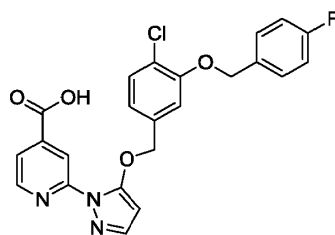
El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-5-(hidroximetil)fenol y 4-(bromometil)-1-fluorobenceno de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 117, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.71 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.65 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.12 (2H, s), 6.88-6.90 (1H, m), 7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43-7.46 (2H, m).

C. 2-[5-[[4-cloro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-3-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 5.10 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.68 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.97 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 8.0 Hz), 7.03-7.07 (3H, m), 7.39-7.43 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClFN}_4\text{O}_2$, 435; Encontrado, 435.

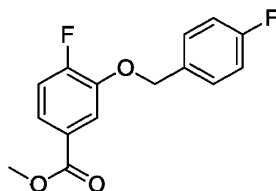
D. ácido 2-[5-[[4-cloro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-3-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.18 (2H, s), 5.24 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.04-7.07 (1H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51-7.54 (3H, m), 7.65 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.96 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₁₇ClFN₃O₄, 454; Encontrado, 454.

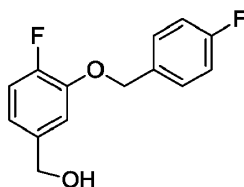
Ejemplo 139: ácido 2-[5-[[4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] benzoato de metilo



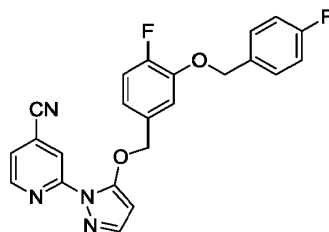
- 10 Se cargó 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (519 mg, 3.05 mmol), 4-(bromometil)-1-fluorobenceno (577 mg, 3.05 mmol), K₂CO₃ (843 mg, 6.10 mmol) y etanol (10 ml) a una matraz. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción a 0°C, se filtró y el sólido se secó y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 571 mg del compuesto del título (67%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.90 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.06-7.15 (3H, m), 7.41-7.45 (2H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 7.71 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz).

- 15 B. [4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metanol



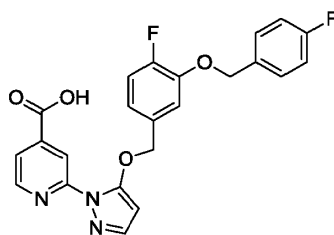
- 20 A una solución de 4-fluoro-3-[(4-fluorofenil) metoxi]benzoato de metilo (571 mg, 2.05 mmol) en THF (6 ml) enfriada hasta -50°C, se le añadió una solución de LiAlH₄ (4.6 ml, 4.11 mmol), 1.0 M en THF) gota a gota. Para ello, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió agua (0.2 ml) lentamente, seguido de NaOH (acuoso, 10%, 0.2 ml) y agua (0.6 ml), la mezcla resultante se filtró y se lavó con THF, el filtrado se concentró para dar 444 mg del compuesto del título (86%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.62 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.04-7.09 (4H, m), 7.40-7.43 (2H, m).

C. 2-[5-[[4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.09 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.69 (1H, s), 6.98-7.13 (5H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 7.56 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₂₃H₁₆F₂N₄O₂, 419; Encontrado, 419.

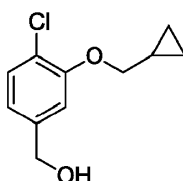
D. ácido 2-[5-[[4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi] fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 5.13 (2H, s), 5.23 (2H, s), 5.98 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.48-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.76 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.60 (1H, s).

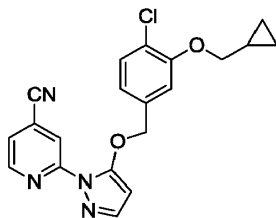
Ejemplo 140: ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)fenil] metanol



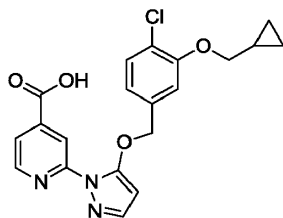
El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-5-(hidroximetil)fenol y bromociclopropilmetanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 111, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.36-0.40 (2H, m), 0.62-0.67 (2H, m), 1.29-1.33 (1H, m), 1.76 (1H, s), 3.89 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.64 (2H, s), 6.84-6.86 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

B. 2-[5-[[4-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.36-0.40 (2H, m), 0.62-0.67 (2H, m), 1.25-1.32 (1H, m), 3.88 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.18 (2H, s), 5.72 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 4.0$ Hz, 8.0 Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 5.2 Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{CN}_4\text{O}_2$, 381; Encontrado, 381.

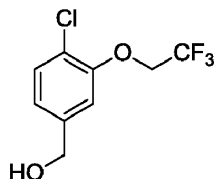
C. ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.30-0.34 (2H, m), 0.54-0.58 (2H, m), 1.19-1.25 (1H, m), 3.87 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.26 (2H, s), 6.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.0 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 4.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_4$, 400; Encontrado, 400.

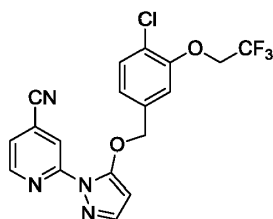
Ejemplo 141: ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. [4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] metanol



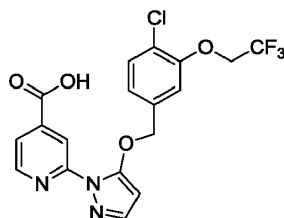
Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1.34 g, 5.28 mmol), 2-cloro-5-(hidroximetil)fenol (837 mg, 5.28 mmol), K_2CO_3 (1.46 g, 10.56 mmol) y DMF (9 ml) se calentó hasta 100°C durante la noche. Luego se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, salmuera y se secó con Na_2SO_4 , se concentró hasta un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (903 mg, 75%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.77 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.42 (2H, q, J = 8.0 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.02 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz).

B. 2-[5-[[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y [4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.41 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.20 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para $C_{18}H_{12}ClF_3N_4O_2$, 409; Encontrado, 409.

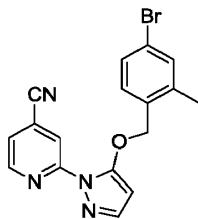
C. ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil] metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 4.81-4.87 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.10 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para $C_{18}H_{13}ClF_3N_3O_4$, 428; Encontrado, 428.

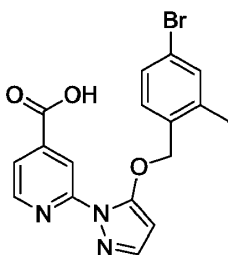
Ejemplo 142: ácido 2-[5-[(4-bromo-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

2-[5-[(4-bromo-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-bromo-3-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H] Calculado para $C_{17}H_{13}BrN_4O$, 369; Encontrado, 369.

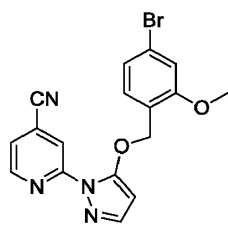
B. ácido 2-[5-[(4-bromo-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-bromo-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.33 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.08 (1H, s), 7.39-7.45 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.06 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3$, 388; Encontrado, 388.

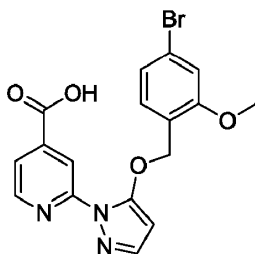
Ejemplo 143: ácido 2-[5-[(4-bromo-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[5-[(4-bromo-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-bromo-3-metoxifenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.89 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, t, J = 0.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_4\text{O}_2$, 385; Encontrado, 385.

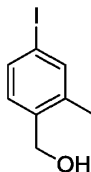
B. ácido 2-[5-[(4-bromo-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-bromo-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.83 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.01 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_4$, 404; Encontrado, 404.

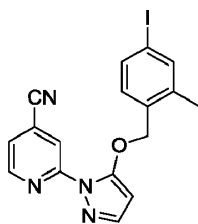
Ejemplo 144: ácido 2-[5-[(4-yodo-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (4-yodo-2-metilfenil)metanol



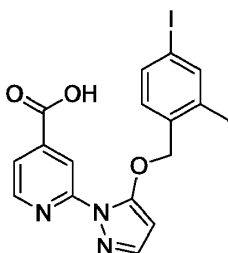
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-yodo-2-metilbenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 123, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.29 (3H, s), 4.64 (2H, s), 7.09-7.11 (1H, m), 7.53-7.54 (2H, m).

B. 2-[5-[(4-yodo-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-yodo-2-metilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.33 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.76 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 7.55-7.59 (3H, m), 8.00 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃IN₄O, 417; Encontrado, 417.

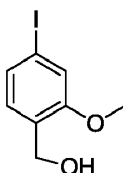
C. ácido 2-[5-[(4-yodo-2-metilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-yodo-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2.30 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.06 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56-7.61 (3H, m), 7.74 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.05 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₄IN₃O₃, 436; Encontrado, 436.

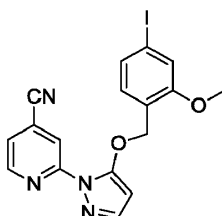
Ejemplo 145: ácido 2-[5-[(4-yodo-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. (4-yodo-2-metoxifenil)metanol



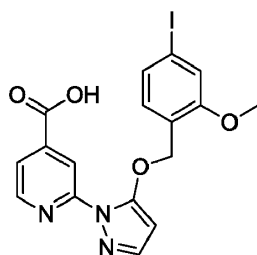
Una solución de 4-yodo-2-metoxibenzoato de metilo (840 mg, 2.88 mmoles) en THF se purgó con nitrógeno y se enfrió hasta -78°C. Se añadió lentamente DIBALH (6 ml, 5.75 mmol, 1 M en tolueno). Después, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl, seguido de extracción con acetato de etilo dos veces. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el solvente y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 237 mg del compuesto del título (31%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.17 (1H, s), 3.84 (3H, s), 4.62 (2H, d, J = 4.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.0 Hz).

B. 2-[5-[(4-yodo-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-yodo-2-metoxifenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3.88 (3H, s), 5.20 (2H, s), 5.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, t, J = 1.2 Hz), 8.70 (1H, d, J = 0.8 Hz, 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₁₃IN₄O₂, 433; Encontrado, 433.

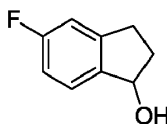
C. ácido 2-[5-[(4-yodo-2-metoxifenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-yodo-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.82 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.93 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.33-7.35 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{IN}_3\text{O}_4$, 451; Encontrado, 451.

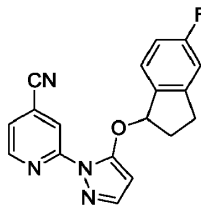
Ejemplo 146: ácido 2-[5-[(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol



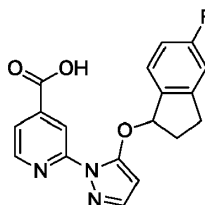
Se cargó 5-fluoro-2,3-dihidroinden-1-ona (486 mg, 3.22 mmol), metanol (8 ml) y diclorometano (4 ml) en un matraz, la mezcla se enfrió hasta 0°C y NaBH_4 (119 mg, 3.22 mmol) se añadió en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió agua, se extrajo con acetato de etilo dos veces y se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro, se concentró para dar el compuesto del título (488 mg, 100%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.94-2.02 (1H, m), 2.46-2.55 (1H, m), 2.76-7.84 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 5.20 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.32-7.36 (1H, m).

B. 2-[5-[(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39-2.46 (1H, m), 2.59-2.64 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 5.72-5.75 (1H, m), 5.84 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.89-6.94 (1H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.64 (1H, d, $J = 4.8$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_4\text{O}$, 321; Encontrado, 321.

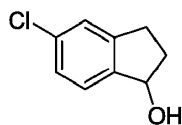
C. ácido 2-[5-[(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (800 MHz, CD_3OD): δ 2.38-2.45 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 5.85-5.87 (1H, m), 6.12 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J = 4.0$ Hz, 18.4 Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 10.4$ Hz, 17.6 Hz), 7.66 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 9.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J = 9.6$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$, 340; Encontrado, 340.

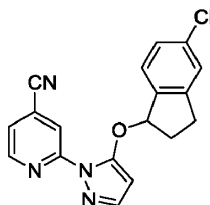
Ejemplo 147: ácido 2-[5-[(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol



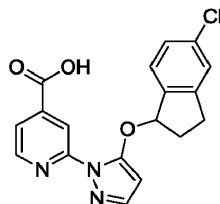
El compuesto del título se preparó a partir de 5-cloro-2,3-dihidroinden-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 146, parte A.

B. 2-[5-[(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.36-2.44 (1H, m), 2.57-2.66 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.12-3.20 (1H, m), 5.73-5.75 (1H, m), 5.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 4.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.87 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₃ClN₄O, 337; Encontrado, 337.

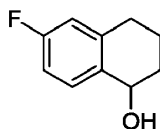
C. ácido 2-[5-[(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ 2.35-2.43 (1H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 5.85-5.87 (1H, m), 6.13 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.11 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₄ClN₃O₃, 356; Encontrado, 356.

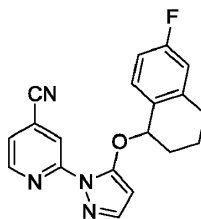
Ejemplo 148: ácido 2-[5-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol



El compuesto del título se preparó a partir de 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 146, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69-2.01 (4H, m), 2.66-2.84 (2H, m), 4.85 (1H, t, J = 4.4 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 9.6 Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 8.4 Hz).

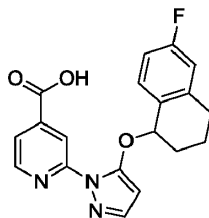
B. 2-[5-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.82-1.88 (1H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.74-2.94 (2H, m), 5.35 (1H, t, J = 4.0 Hz),

5.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 7.29 (1H, dd, J = 5.6 Hz, 8.4 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 0.8 Hz, 4.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.86 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₅FN₄O, 335; Encontrado, 335.

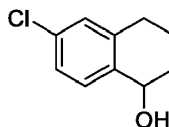
C. ácido 2-[5-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ 1.71-1.76 (1H, m), 1.93-1.97 (2H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 2.63-2.77 (2H, m), 5.36-5.37 (1H, m), 6.01 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.72-6.77 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J = 6.0 Hz, 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.97 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₆FN₃O₃, 354; Encontrado, 354.

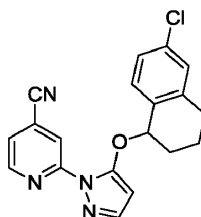
- 10 Ejemplo 149: ácido 2-[5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol



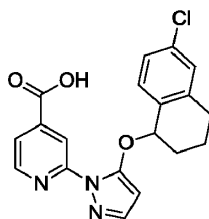
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 6-cloro-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 146, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67 (1H, d, J = 5.6 Hz), 1.75-2.01 (3H, m), 2.67-2.82 (2H, m), 4.74 (1H, t, J = 4.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.0 Hz).

B. 2-[5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. [M+H] Calculado para C₁₉H₁₅ClN₄O, 351; Encontrado, 351.

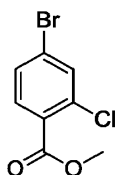
C. ácido 2-[5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD-d₄): δ 1.80-1.87 (1H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.69-2.89 (2H, m), 5.43-5.45 (1H, m), 6.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.12-7.13 (2H, m), 7.26-7.29 (1H, m), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 8.04 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₆ClN₃O₃, 370; Encontrado, 370.

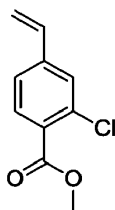
Ejemplo 150: ácido 2-[5-[(2-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo



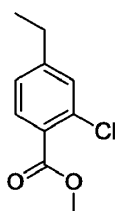
- 5 A una mezcla de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (6.11 g, 25.94 mmol) en metanol (60 ml) enfriada hasta 0°C se le añadió gota a gota SOCl_2 (6.17 g, 51.89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y luego a 70°C durante 3 h. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 5.52 g del compuesto del título (85%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.92 (3H, s), 7.45 (1H, dd, $J = 2.0$ Hz, 8.4 Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

B. 2-cloro-4-etenilbenzoato de metilo



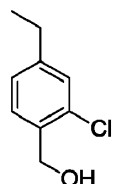
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo y sal potásica de viniltrifluoroborato de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 135, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3.92 (3H, s), 5.41 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 11.2$ Hz, 17.6 Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

C. 2-cloro-4-etilbenzoato de metilo



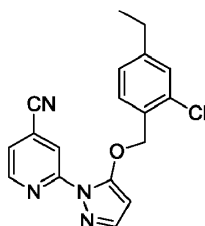
- 15 Se cargó 2-cloro-4-etenilbenzoato de metilo (437 mg, 2.23 mmol), BaSO_4/Pd (100 mg, 5%) y acetato de etilo (9 ml) en un matraz, la mezcla se purgó luego con H_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar 424 mg del compuesto del título (96%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.65 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.91 (3H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 1.2$ Hz, 8.4 Hz), 7.28 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

- 20 D. (2-cloro-4-etilfenil)metanol



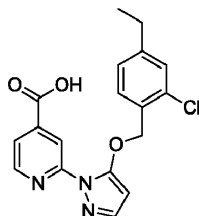
El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-etilbenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 135, parte C. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

E. 2-[5-[(2-cloro-4-etilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-cloro-4-etilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.65 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.30 (2H, s), 5.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.12-7.14 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.39 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.06 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.4 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅ClN₄O, 339; Encontrado, 339.

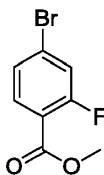
F. ácido 2-[5-[(2-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.29 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 358; Encontrado, 358.

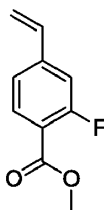
Ejemplo 151: ácido 2-[5-[(4-etil-2-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo



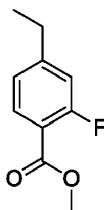
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 150, parte A. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

B. 4-etil-2-fluorobenzoato de metilo



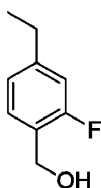
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo y sal potásica de viniltrifluoroborato de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 135, parte A. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.92 (3H, s), 5.43 (1H, d, J = 11.1 Hz), 5.86 (1H, d, J = 17.4 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 11.1 Hz, 17.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 0.9 Hz, 7.8 Hz), 7.89 (1H, t, J = 8.1 Hz).

C. 4-etil-2-fluorobenzoato de metilo



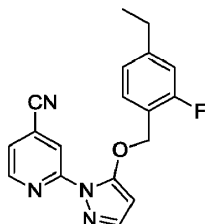
El compuesto del título se preparó a partir de 4-etil-2-fluorobenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 150, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.68 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.91 (3H, s), 6.96 (1H, dd, J = 11.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.82-7.86 (1H, m).

D. (4-etil-2-fluorofenil)metanol



El compuesto del título se preparó a partir de 4-etil-2-fluorobenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 135, parte C. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

E. 2-[5-[(4-etil-2-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo

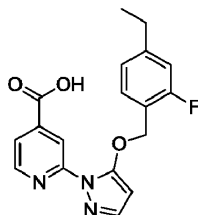


5

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-etil-2-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.66 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.26 (2H, s), 5.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.00-8.01 (1H, m), 8.69 (1H, d, J = 0.8 Hz, 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₅FN₄O, 323; Encontrado, 323.

10

F. ácido 2-[5-[(4-etil-2-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

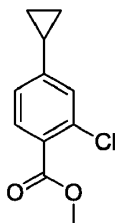


El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-etil-2-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.17 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.61 (2H, q, J = 7.6 Hz), 5.27 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.47-7.51 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.65-8.67 (1H, m). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₆FN₃O₃, 342; Encontrado, 342.

15

Ejemplo 152: ácido 2-[5-[(2-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-cloro-4-ciclopropilbenzoato de metilo

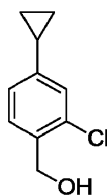


20

Se cargó 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo (1.50 g, 6.01 mmol), ácido ciclopropilborónico (931 mg, 10.82 mmol), Pd(PPh₃)₄ (347 mg, 0.30 mmol), K₃PO₄ (1.82 g, 18.04 mmol), tolueno (15 ml) y agua (15 ml) a un matraz, la mezcla se purgó luego con nitrógeno y se calentó hasta 110°C durante la noche. Luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, el filtrado se extrajo con acetato de etilo dos veces, se concentró la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar 800 mg del compuesto del título (63%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.73-0.77 (2H, m), 0.98-1.07 (2H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.96 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz).

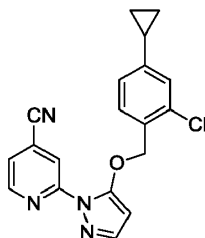
25

B. (2-cloro-4-ciclopropilfenil)metanol



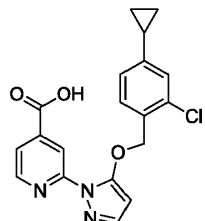
El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-4-ciclopropilbenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 135, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.65-0.70 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 1.83-1.90 (1H, m), 1.96 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.72 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz, 8.0 Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.0$ Hz).

C. 2-[5-[(2-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (2-cloro-4-ciclopropilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$, 351; Encontrado, 351.

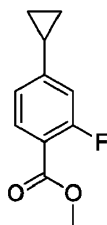
D. ácido 2-[5-[(2-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(2-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.69-0.73 (2H, m), 0.94-0.99 (2H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.03 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.61 (1H, d, $J = 5.2$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 370; Encontrado, 370.

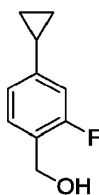
Ejemplo 153: ácido 2-[5-[(4-ciclopropil-2-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 4-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo



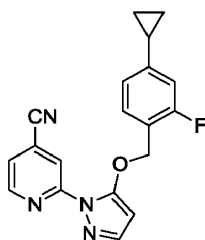
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo y ciclopropilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 152, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.74-0.78 (2H, m), 1.04-1.09 (2H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.75-6.79 (1H, m), 6.86-6.89 (1H, m), 7.79-7.82 (1H, m).

B. (4-ciclopropil-2-fluorofenil)metanol



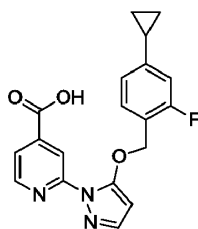
El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclopropil-2-fluorobenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 135, parte C. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.66-0.70 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 1.77 (1H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$), 1.84-1.91 (1H, m), 4.69 (2H, d, $J = 6.0\text{ Hz}$), 6.71-6.75 (1H, m), 6.85-6.87 (1H, m), 7.24-7.28 (1H, m).

- 5 C. 2-[5-[(4-ciclopropil-2-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-ciclopropil-2-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ^1H RMN (800 MHz, CDCl_3): δ 0.68-0.73 (2H, m), 0.99-1.04 (2H, m), 1.86-1.92 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.80 (1H, d, $J = 4.0\text{ Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J = 4.0\text{ Hz}$, 23.2 Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 3.2\text{ Hz}$, 16.0 Hz), 7.30-7.34 (1H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 9.6 Hz), 7.57 (1H, d, $J = 3.2\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J = 9.6\text{ Hz}$). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$, 335; Encontrado, 335.

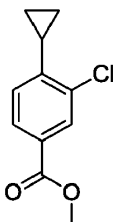
D. ácido 2-[5-[(4-ciclopropil-2-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-ciclopropil-2-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.69-0.73 (2H, m), 0.95-0.99 (2H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 6.91-6.96 (2H, m), 7.42-7.46 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 4.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.64-8.65 (1H, m). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$, 354; Encontrado, 354.

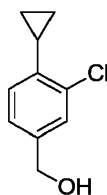
Ejemplo 154: ácido 2-[5-[(3-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

- 20 A. 3-cloro-4-ciclopropilbenzoato de metilo



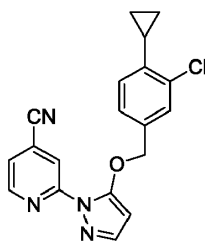
- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3-clorobenzoato de metilo y ácido ciclopropilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 152, parte A. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.73-0.77 (2H, m), 1.07-1.12 (2H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.93 (1H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J = 1.6\text{ Hz}$, 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, $J = 1.6\text{ Hz}$).

B. (3-cloro-4-ciclopropilfenil)metanol



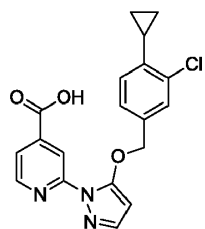
El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-ciclopropilbenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 135, parte C. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

- 5 C. 2-[5-[(3-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (3-cloro-4-ciclopropilfenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.68-0.71 (2H, m), 1.01-1.06 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 5.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₅ClN₄O, 351; Encontrado, 351.

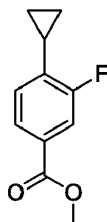
D. ácido 2-[5-[(3-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(3-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.66-0.75 (2H, m), 0.95-1.07 (2H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.00 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 17.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₆ClN₃O₃, 370; Encontrado, 370.

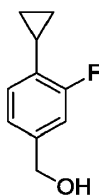
Ejemplo 155: ácido 2-[5-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

- 20 A. 4-ciclopropil-3-fluorobenzoato de metilo



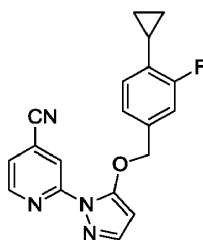
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo y ácido ciclopropilborónico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 152, parte A. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.77-0.81 (2H, m), 1.04-1.09 (2H, m), 2.12-2.16 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.88-6.92 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m).

- 25 B. (4-ciclopropil-3-fluorofenil)metanol



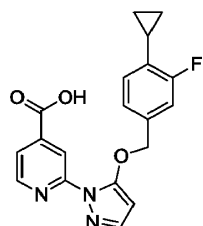
El compuesto del título se preparó a partir de 4-ciclopropil-3-fluorobenzoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 135, parte C. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

- 5 C. 2-[5-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo y (4-ciclopropil-3-fluorofenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 39, parte C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0.71-0.75 (2H, m), 0.96-1.02 (2H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 5.17 (2H, s), 5.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.07-7.10 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 5.2 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.02 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 5.2 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₅FN₄O, 335; Encontrado, 335.

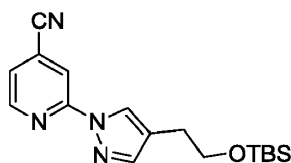
- D. ácido 2-[5-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)metoxi] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[5-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 28, parte E. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.69-0.73 (2H, m), 0.94-0.99 (2H, m), 1.98-2.04 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.99 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.98-7.01 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 11.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 1.6 Hz, 4.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.68 (1H, dd, J = 0.4 Hz, 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₉H₁₆FN₄O₃, 354; Encontrado, 354.

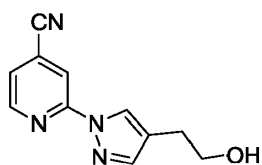
Ejemplo 156: ácido 2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino] etil] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

- 20 A. 2-[4-[2-[tert-butil(dimetil)silil] oxietil] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



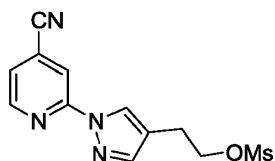
- 25 Una mezcla de 2-cloropiridin-4-carbonitrilo (1.38 g, 10 mmol), tert-butil-dimetil-[2-(1H-pirazol-4-il)etoxi]silano (2.48 g, 11 mmol) en NMP (30 mL) se agitó durante 5 horas a 150°C. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos se recolectaron y lavaron con agua dos veces, salmuera y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Después, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (1.2 g, 36%). [M+H]⁺ Calculado para C₁₇H₂₄N₄O₃Si, 329; Encontrado, 329.

- B. 2-[4-(2-hidroxietil)pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



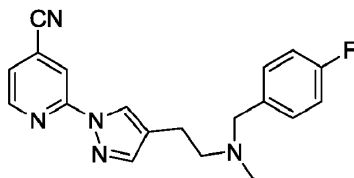
A una solución de 2-[4-[2-(tert-butil (dimetil) silil)oxietil]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (1.2 g, 3.6 mmol) en THF (15 ml) a 0°C se añadió HCl 3 N (5 ml) a C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se enfrió hasta 0°C, se añadió acetato de etilo, agua y se acidificó con NaHCO₃ a pH = 8. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se concentró para producir el compuesto del título (700 mg, 91%). [M+H] Calculado para C₁₁H₁₀N₄O, 215; Encontrado, 215.

C. metanosulfonato de 2-[1-(4-cianopiridin-2-il)pirazol-4-il]etilo



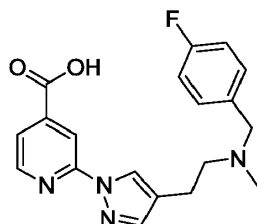
A una mezcla de 2-[4-(2-hidroxietyl)pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (700 mg, 3.3 mmol), se añadió Et₃N (670 mg, 6.6 mmol) en DCM (15 ml) MeSO₂Cl (410 mg, 3.6 mmol) a 0°C, la mezcla se agitó luego durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con DCM y se concentró para dar el compuesto del título (830 mg, 87%). [M+H] Calculado para C₁₂H₁₂N₄O₃S, 293; Encontrado, 293.

D. 2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino] etil] pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



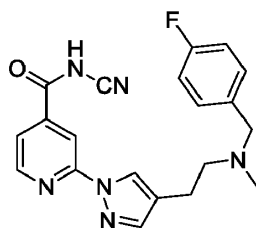
A una mezcla de metanosulfonato de 2-[1-(4-cianopiridin-2-il)pirazol-4-il]etilo (476 mg, 1.6 mmol) y (4-fluoro-bencil)-metil-amina (444 mg, 3.2 mmol) en ACN (30 ml) a temperatura ambiente se añadió K₂CO₃ (4.5 g, 32 mmol) y KI (1.0 g, 6.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante la noche. Se filtró, se eliminó el solvente y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (270 mg, 50%). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₈FN₅, 336; Encontrado, 336.

E. ácido 2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino] etil] pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



Se cargó 2-[4-[2-[(4-fluorofenil) metil-metilamino]etil]pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (270 mg, 0.8 mmol), NaOH acuoso (5 M, 0.5 ml) y etanol (10 ml) a un matraz, la mezcla se calentó luego hasta reflujo durante media hora, se enfrió en un baño de agua helada, se ajustó el pH a 3-4, se filtró, se recolectó el sólido y se secó para dar el compuesto del título (226 mg, 80%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2.70 (3H, s), 3.01-3.06 (2H, m), 3.25-3.27 (1H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 4.26-4.30 (1H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.74-7.76 (1H, m), 7.81 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.61 (s, 1H), 8.64 (1H, J = 5.2 Hz, d), 10.49 (1H, br). [M+H] Calculado para C₁₉H₁₉FN₄O₂, 355; Encontrado, 355.

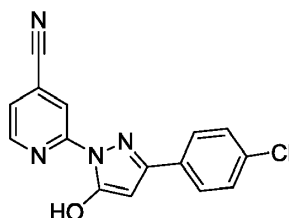
Ejemplo 157: N-ciano-2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino] etil] pirazol-1-il] piridin-4-carboxamida



Una mezcla de ácido 2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metil-metilamino]etil]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico (70 mg, 0.2 mmol), cianamida (17 mg, 0.4 mmol), HATU (113 mg, 0.3 mmol) y DIEA (59 mg, 0.6 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto (15 mg, 20%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2.67-2.74 (3H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.43-3.45 (1H, m), 4.26-4.30 (1H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.59-7.61 (2H, m), 7.70-7.71 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.58 (1H, s), 9.56 (1H, br). [M+H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₉FN₆O, 379; Encontrado, 379.

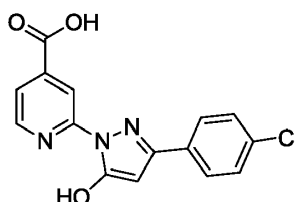
Ejemplo 158: ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

10 A. 2-[3-(4-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



15 A una mezcla de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo (500 mg, 2.2 mmol) y 2-hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2, 296 mg, 2.2 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió AcOH (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró, se lavó con PE/EA (10 ml, V/V = 1/1) para dar el compuesto del título (500 mg, 76%) como un sólido de color marrón y se usó como crudo para la siguiente etapa.

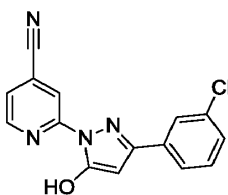
B. ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



20 A una solución de 2-[3-(4-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (250 mg, 0.85 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (5 ml) se le añadió NaOH (168 mg, 4.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 2 h. Se eliminó el EtOH, se acidificó con HCl 1 N hasta pH 5, se filtró, se lavó con acetato de etilo (5 ml) para dar el compuesto del título (200 mg, 75%) como un sólido de color marrón. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.20 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 12.20 (1H, brs), 13.96 (1H, brs). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₀ClN₃O₃, 316; Encontrado, 316.

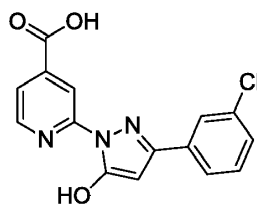
25 Ejemplo 159: ácido 2-[3-(3-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 2-[3-(3-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



30 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 53% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 3-(3-clorofenil)-3-oxopropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

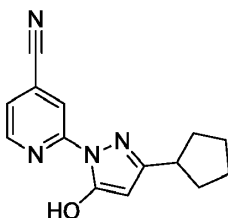
B. ácido 2-[3-(3-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



- 5 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75% a partir de 2-[3-(3-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.18 (1H, s), 7.40-7.49 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.83-7.90 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 4.8 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₅H₁₀ClN₃O₃, 316; Encontrado, 316.

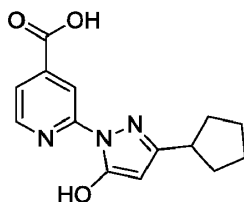
Ejemplo 160: ácido 2-(3-ciclopentil-5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxílico

A. 2-(3-ciclopentil-5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo



- 10 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 72% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 3-ciclopentil-3-oxopropanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

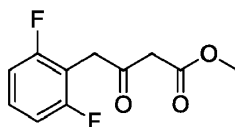
B. ácido 2-(3-ciclopentil-5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxílico



- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 75% a partir de 2-(3-ciclopentil-5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1.71-1.85 (6H, m), 2.11-2.14 (2H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 7.73 (1H, dd, J = 0.8, 5.2 Hz), 8.57 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.82 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₄H₁₅N₃O₃, 274; Encontrado, 274.

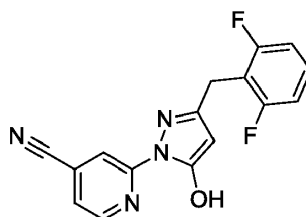
Ejemplo 161: ácido 2-[3-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

- 20 A. 4-(2,6-difluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo



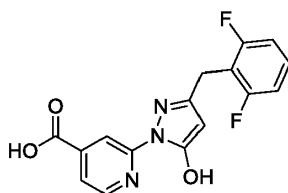
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(2,6-difluorofenil)acético y sal potásica de ácido 3-metoxi-3-oxopropanoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 170, parte A. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.56 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.89-6.93 (2H, m), 7.22-7.27 (1H, m).

- 25 B. 2-[3-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(2,6-difluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

C. ácido 2-[3-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

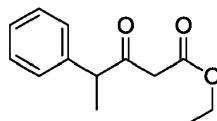


5

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 26% a partir de 2-[3-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD/DMSO-d₆): δ 3.92 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 5.1 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₁F₂N₃O₃, 332; Encontrado, 332.

10 Ejemplo 162: ácido 2-[5-hidroxi-3-(1-feniletil)pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 3-oxo-4-fenilpentanoato de etilo



15

A una solución de ácido 2-fenilpropanoico (5.0 g, 33.3 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió (COCl)₂ (8.5 g, 66.7 mmol) y 2 gotas de DMF en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A una solución de piridina (6 ml) en DCM (50 ml) se le añadió 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5.8 g, 40.0 mmol) y el residuo anterior en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó con HCl 1 N (50 ml), se extrajo con DCM (50 ml x 3), se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo. El residuo se disolvió en EtOH (50 ml) y luego se agitó a reflujo durante 3 h. Se eliminó el solvente, se purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (3.6 g, 49%) como un aceite de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.28 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.40 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.89-3.91 (1H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 7.20-7.22 (2H, m), 7.27-7.36 (3H, m).

20

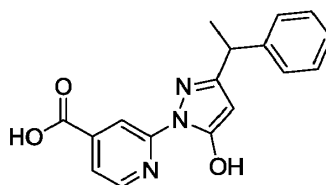
B. 2-[5-hidroxi-3-(1-feniletil)pirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 3-oxo-4-fenilpentanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

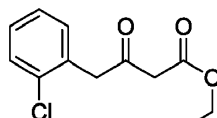
C. ácido 2-[5-hidroxi-3-(1-feniletil)pirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 2-[5-hidroxi-3-(1-feniletil)pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 1.65 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.09-4.16 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.29-7.36 (4H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 1.2, 5.1$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.70 (1H, s). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$, 310; Encontrado, 310.

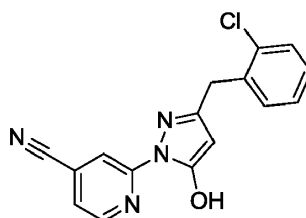
5 Ejemplo 163: ácido 2-[3-[(2-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 4-(2-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo



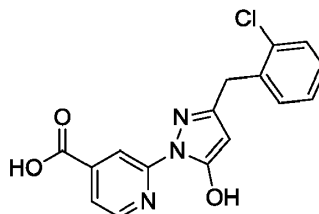
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de ácido 2-(2-clorofenil)acético y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 162, parte A.

10 B. 2-[3-[(2-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 39% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(2-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

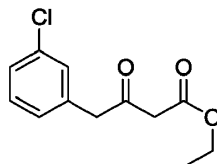
15 C. ácido 2-[3-[(2-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 57% a partir de 2-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 4.07 (2H, s), 7.25-7.29 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 0.9, 3.9$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 8.65 (1H, brs). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 330; Encontrado, 330.

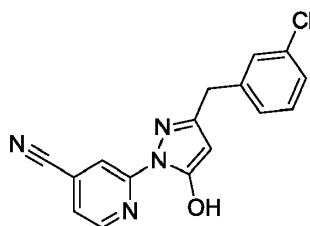
Ejemplo 164: ácido 2-[3-[(3-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 4-(3-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo



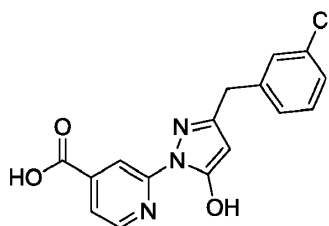
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de ácido 2-(3-clorofenil)acético y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 162, parte A.

25 B. 2-[3-[(3-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(3-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

- 5 C. ácido 2-[3-[(3-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

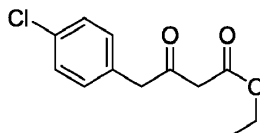


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47% a partir de 2-[3-[(3-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3.92 (2H, s), 7.25-7.34 (4H, m), 7.73 (1H, dd, J = 5.2 Hz), 8.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.66 (1H, brs).

- 10 [M+H] Calculado para C₁₆H₁₂ClN₃O₃, 330; Encontrado, 330.

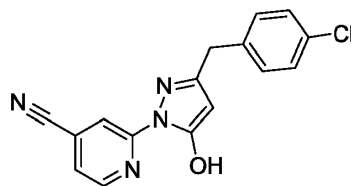
Ejemplo 165: ácido 2-[3-[(4-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo



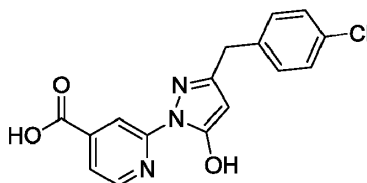
- 15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de ácido 2-(4-clorofenil)acético y 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 162, parte A.

B. 2-[3-[(4-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



- 20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 32% a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(4-clorofenil)-3-oxobutanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

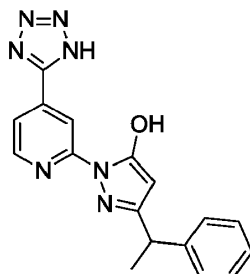
C. ácido 2-[3-[(4-clorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 61% a partir de 2-[3-[(4-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3.91 (2H, s), 7.29-7.31 (4H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.63 (1H, brs).

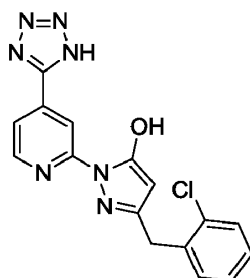
[M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 330; Encontrado, 330.

5 Ejemplo 166: 5-(1-feniletil)-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il] pirazol-3-ol



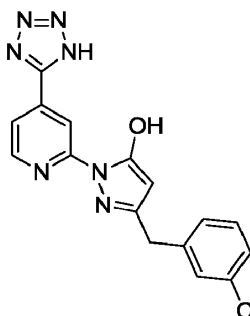
10 A una suspensión de 2-[5-hidroxi-3-(1-feniletil)pirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo (150 mg, 0.5 mmol), NH_4Cl (278 mg, 5.2 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaN_3 (338 mg, 5.2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 2 h en un horno microondas. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (100 mg, 58%) como un sólido de color marrón. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1.64 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.07-4.12 (1H, m), 7.17-7.19 (1H, m), 7.20-7.35 (4H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.74 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}$, 334; Encontrado, 334.

Ejemplo 167: 5-[(2-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il] pirazol-3-ol



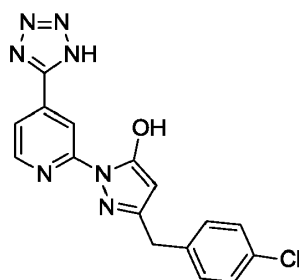
15 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47% a partir de 2-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4.06 (2H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.70 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_7\text{O}$, 354; Encontrado, 354.

Ejemplo 168: 5-[(3-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il] pirazol-3-ol



20 El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 43% a partir de 2-[3-[(3-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3.91 (2H, s), 7.21-7.33 (4H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 1.6, 5.6$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.72 (1H, s). [M+H] Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_7\text{O}$, 354; Encontrado, 354.

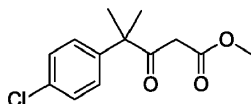
25 Ejemplo 169: 5-[(4-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il] pirazol-3-ol



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 47% a partir de 2-[3-[(4-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 166. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3.97 (2H, s), 7.35 (4H, s), 7.91 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 8.62 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.85 (1H, s). [M+H]⁺ Calculado para C₁₆H₁₂ClN₇O, 354; Encontrado, 354.

Ejemplo 170: ácido 2-[3-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

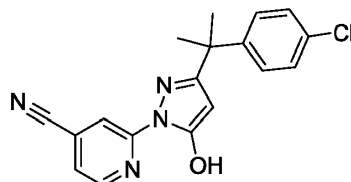
A. 4-(4-clorofenil)-4-metil-3-oxopentanoato de metilo



A una solución de ácido 2-(4-clorofenil)-2-metilpropanoico (200 mg, 1.01 mmol) en THF (20 ml) se le añadió CDI (172 mg, 1.06 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió MgCl₂ (105 mg, 1.11 mmol) y sal de potasio del ácido 3-metoxi-3-oxopropanoico (173 mg, 1.11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con HCl 0.5 N (20 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, concentró y purificó mediante cromatografía en columna instantánea para dar el compuesto del título (60 mg, 23%) como un aceite de color amarillo.

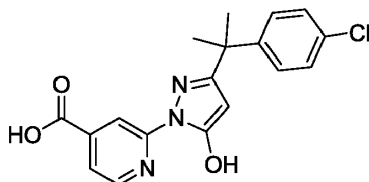
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (6H, s), 3.28 (2H, s), 3.67 (3H, s), 7.20-7.30 (2H, m), 7.34-7.37 (2H, m).

B. 2-[3-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(4-clorofenil)-4-metil-3-oxopentanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

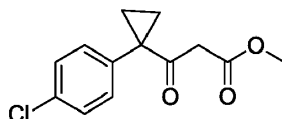
C. ácido 2-[3-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 40% a partir de 2-[3-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD/DMSO-d₆): δ 1.58 (6H, s), 7.27-7.35 (4H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.18-8.19 (1H, m), 8.53 (1H, dd, J = 0.6, 5.1 Hz). [M+H]⁺ Calculado para C₁₈H₁₆ClN₃O₃, 358; Encontrado, 358.

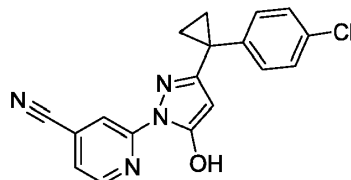
Ejemplo 171: ácido 2-[3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

A. 3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-3-oxopropanoato de metilo



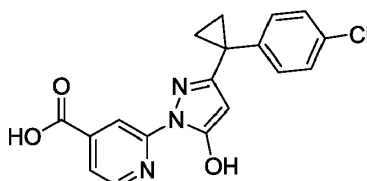
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78% a partir de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carboxílico y sal potásica de ácido 3-metoxi-3-oxopropanoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 170, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.22-1.26 (2H, m), 1.70-1.74 (2H, m), 3.35 (2H, s), 3.67 (3H, s), 7.29-7.34 (4H, m).

- 5 B. 2-[3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-3-oxopropanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

- 10 C. ácido 2-[3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

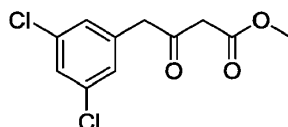


El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 36% a partir de 2-[3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DMSO}-d_6$): δ 1.19-1.21 (2H, m), 1.40-1.42 (2H, m), 7.29-7.36 (4H, m), 7.64-7.65 (1H, m), 8.15 (1H, brs), 8.50 (1H, d, $J = 5.4$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 356; Encontrado, 356.

15

Ejemplo 172: ácido 2-[3-[(3,5-diclorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

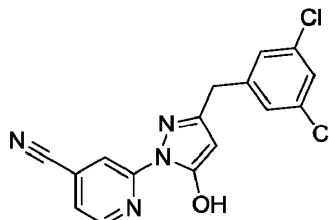
- A. 4-(3,5-diclorofenil)-3-oxobutanoato de metilo



20

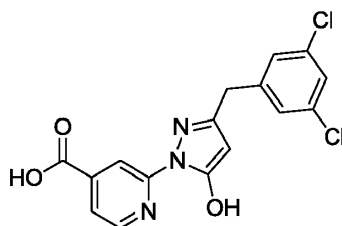
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78% a partir de ácido 2-(3,5-diclorofenil)acético y sal potásica de ácido 3-metoxi-3-oxopropanoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 170, parte A.

- B. 2-[3-[(3,5-diclorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(3,5-diclorofenil)-3-oxobutanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

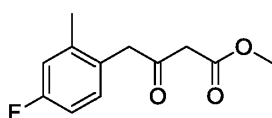
- 25 C. ácido 2-[3-[(3,5-diclorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 59% a partir de 2-[3-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DMSO}-d_6$): δ 4.06 (2H, m), 7.52-7.54 (3H, m), 7.83-7.84 (1H, m), 8.72 (1H, d, $J = 5.1$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 364; Encontrado, 364.

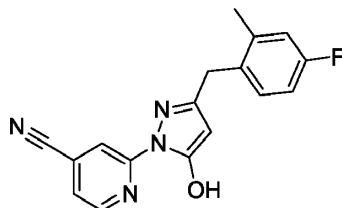
Ejemplo 173: ácido 2-[3-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-oxobutanoato de metilo



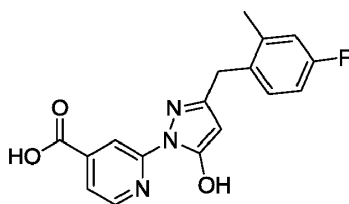
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 78% a partir de ácido 2-(4-fluoro-2-metilfenil)acético y sal potásica de ácido 3-metoxi-3-oxopropanoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 170, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.24 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.07-7.12 (1H, m).

B. 2-[3-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-oxobutanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

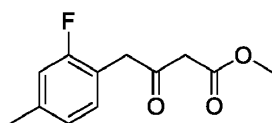
C. ácido 2-[3-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 41% a partir de 2-[3-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2.34 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.87-6.98 (2H, m), 7.23-7.28 (1H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 1.2, 5.1$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.72 (1H, brs). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$, 328; Encontrado, 328.

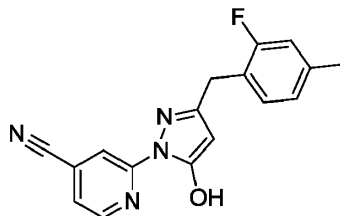
Ejemplo 174: ácido 2-[3-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico

A. 4-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxobutanoato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(2-fluoro-4-metilfenil)acético y sal potásica de ácido 3-metoxi-3-oxopropanoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 170, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 2.35 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.83 (2H, s), 6.89-6.95 (2H, m), 7.05-7.08 (1H, m).

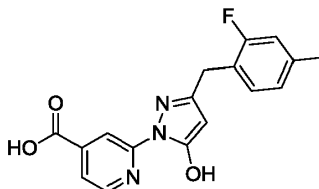
B. 2-[3-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonit



5

El compuesto del título se preparó a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxobutanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

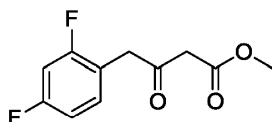
C. ácido 2-[3-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



10 El compuesto del título se preparó a partir de 2-[3-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonit de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 2.33 (3H, s), 3.92 (2H, s), 6.92-6.97 (2H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.69 (1H, brs). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$, 328; Encontrado, 328.

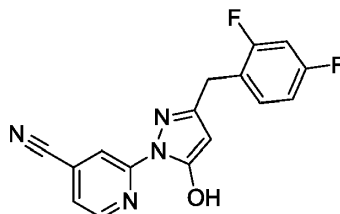
Ejemplo 175: ácido 2-[3-[(2,4-difluorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico

15 A. 4-(2,4-difluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo



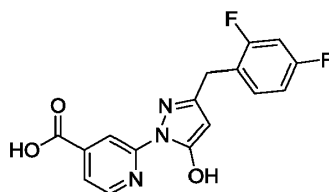
El compuesto del título se preparó a partir de ácido 2-(2,4-difluorofenil)acético y sal potásica de ácido 3-metoxi-3-oxopropanoico de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 170, parte A. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.54 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.83-6.90 (2H, m), 7.13-7.19 (1H, m).

20 B. 2-[3-[(2,4-difluorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-Hidrazinilpiridin-4-carbonitrilo (Preparación 2) y 4-(2,4-difluorofenil)-3-oxobutanoato de metilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte A.

C. ácido 2-[3-[(2,4-difluorofenil)metil] -5-hidroxipirazol-1-il] piridin-4-carboxílico



25

El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 20% a partir de 2-[3-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carbonitrilo de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 158, parte B. ^1H RMN (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{DMSO}-d_6$): δ 3.88 (2H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.11-7.17 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.65-7.66 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J = 5.1$ Hz). $[\text{M}+\text{H}]$ Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 332; Encontrado, 332.

5 II. Evaluación biológica

Ejemplo 1: Ensayo de inhibición enzimática in vitro

Este ensayo determina la capacidad de un compuesto de prueba para inhibir la actividad desmetilasa de Jarid1A, Jarid1B, JMJD2C y JMJD2A. Jarid1A expresado en baculovirus (número de acceso de GenBank NM_001042603, AA1-1090) se adquirió de BPS Bioscience (Cat# 50110). Jarid1B expresado en baculovirus (número de acceso a GenBank NM_006618, AA 2-751) se adquirió de BPS Bioscience (Cat# 50121) o se fabricó a medida por MolecularThroughput. El JMJD2C expresado en baculovirus (número de acceso a GenBank BC143571, AA 2-372) se adquirió de BPS Bioscience (Cat# 50105). Se adquirió JMJD2A expresado en baculovirus (número de acceso a GenBank NM_014663, AA 1-350) de BPS Bioscience (Cat# 50123). El FBXL10 expresado en baculovirus (número de acceso a GenBank NM_032590, AA 1-650) se adquirió de BPS Bioscience (Cat# 50120).

15 Ensayo Jarid1A

El ensayo enzimático de la actividad de Jarid1A se basa en la detección de Transferencia de Energía por Resonancia en Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET). La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la actividad de Jarid1A se determinó en un formato de placa de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: Jarid1A 1 nM, péptido marcado con biotina H3K4me3 300 nM (Anaspec cat # 64357), ácido alfa-cetoglutarico 2 μM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, BSA 0.2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 μM y sulfato de amonio y hierro (II) 2 μM . El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink Streptavidin-aloficocianina (Prozyme) y anticuerpo de lisina 4 de Europio-anti-histona H3 mono- o di-metilada (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

25 La reacción del ensayo se inició de la siguiente manera: se añadieron 2 μl de la mezcla de péptido marcado con H3K4me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 μM con 2 μl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pocillo de la placa, seguido de la adición de 2 μl de Jarid1A 3 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6 μl de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contenía Streptavidina-aloficocianina Phycolink 50 nM y anticuerpo de Europio anti-H3K4me1-2 2 nM. Las placas se leyeron mediante EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC_{50}).

Ensayo Jarid1B

35 La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de Jarid1B se determinó en formato de placa de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: Jarid1B 0.8 nM, péptido marcado con biotina H3K4me3 300 nM (Anaspec cat # 64357), ácido alfa-cetoglutarico 2 μM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, BSA 0.2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 μM y sulfato de amonio y hierro (II) 2 μM . El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink Streptavidin-aloficocianina (Prozyme) anticuerpo de lisina 4 de Europio-anti-histona H3 mono- o di-metilada (H3K4me1-2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 25 nM y 1 nM, respectivamente.

45 La reacción del ensayo se inició mediante lo siguiente: se añadieron 2 μl de la mezcla de péptido marcado con H3K4me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 μM con 2 μl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pocillo del placa, seguido de la adición de 2 μl de Jarid1B 2.4 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6 μl de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contenía Streptavidina-aloficocianina Phycolink 50 nM y anticuerpo de Europio anti-H3K4me1-2 2 nM. Las placas se leyeron mediante EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC_{50}).

50 Ensayo JMJD2C

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD2C se determinó en formato de placa de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: JMJD2C 0.3 nM, péptido marcado con biotina H3K9me3 300 nM (Anaspec cat # 64360), ácido alfa-cetoglutarico 2 μM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, BSA 0.2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 μM y sulfato de amonio y hierro (II) 2 μM . El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink Streptavidin-aloficocianina (Prozyme) y anticuerpo de lisina 9 de Europio-anti-histona H3 mono- o di-

metilada (H3K9me2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción del ensayo se inició de la siguiente manera: se añadieron 2 µl de la mezcla de péptido marcado con H3K9me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 µM con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pocillo del placa, seguido de la adición de 2 µl de JMJD2C 0.9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6 µl de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contenía Phycolink estreptavidina-aloficocianina 100 nM y anticuerpo de Europio anti-H3K9me2 2 nM. Las placas se leyeron mediante EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ensayo JMJD2A

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de JMJD2A se determinó en formato de placa de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: JMJD2A 2 nM, péptido marcado con biotina H3K9me3 300 nM (Anaspec cat # 64360), ácido alfa-cetoglutarico 2 µM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, BSA 0.2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 µM y sulfato de amonio y hierro (II) 2 µM. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante TR-FRET después de la adición del reactivo de detección Phycolink Streptavidin-aloficocianina (Prozyme) anticuerpo de lisina 9 de Europio-anti-histona H3 mono- o di-metilada (H3K9me2) (PerkinElmer) en presencia de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE (PerkinElmer) a una concentración final de 50 nM y 1 nM, respectivamente.

La reacción del ensayo se inició mediante lo siguiente: se añadieron 2 µl de la mezcla de péptido marcado con H3K9me3-biotina 900 nM y ácido alfa-cetoglutarico 6 µM con 2 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pocillo de la placa, seguido de la adición de 2 µl de JMJD2A 6 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 6 µl de EDTA 5 mM en regulador de detección LANCE que contenía Phycolink estreptavidina-aloficocianina 100 nM y anticuerpo de Europio-anti-H3K9me2 2 nM. Las placas se leyeron mediante EnVisionMultilabel Reader en modo TR-FRET (excitación a 320 nm, emisión a 615 nm y 665 nm) después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente. Se calculó una relación (665/615) para cada pocillo y se ajustó para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Ensayo FBXL10

La capacidad de los compuestos de prueba para inhibir la actividad de FBXL10 se determinó en formato de placa de 384 pocillos bajo las siguientes condiciones de reacción: FBXL10 0.3 nM, péptido marcado con biotina H3K36me2 30 nM (Anaspec cat # 64442), ácido alfa-cetoglutarico 0.2 µM en regulador de ensayo de HEPES 50 mM, pH 7.3, Brij35 al 0.005%, TCEP 0.5 mM, BSA 0.2 mg/ml, L-ascorbato de sodio 50 µM y sulfato de amonio y hierro (II) 5 µM. El producto de reacción se determinó cuantitativamente mediante detección AlphaScreen después de la adición de reactivos de detección de anticuerpo anti-H3K36me1, perlas de donante recubiertas de estreptavidina AlphaScreen® y perlas de receptor de proteína A AlphaScreen® en HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, Brij35 al 0.005%, EDTA 5 mM, BSA 2 mg/ml hasta perlas finales de 10 µg/ml.

La reacción del ensayo se inició con lo siguiente: se añadieron 3 µl de la mezcla de péptido marcado con biotina H3K36me2 90 nM y ácido alfa-cetoglutarico 0.6 µM con 3 µl de inhibidor diluido en serie de 11 puntos en DMSO al 3% a cada pocillo de 384 pocillos Proxiplate (Perkin Elmer), seguido de la adición de 3 µl de FBXL10 0.9 nM para iniciar la reacción. La mezcla de reacción se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se terminó mediante la adición de 3 µl de HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, Brij35 al 0.005%, EDTA 5 mM, 2 mg/ml de BSA que contenía la dilución apropiada de anticuerpo anti H3K36me1. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos, seguido de la adición de 3 µl de 50 µg/ml de perlas de donante recubiertas de estreptavidina AlphaScreen® y perlas de receptor de proteína A AlphaScreen® en HEPES 50 mM, pH 7.3, NaCl 10 mM, 0.005% Brij35, EDTA 5 mM, 2 mg/ml de BSA. Las placas fueron leídas por EnVisionMultilabel Reader en modo AlphaScreen después de un mínimo de 2 horas o hasta una noche de incubación a temperatura ambiente. Se utilizó la señal AlphaScreen para cada pocillo para determinar la constante de inhibición (IC₅₀).

Se cuantificó la capacidad de los compuestos divulgados en el presente documento para inhibir la actividad desmetilasa y se determinó el valor de IC₅₀ respectivo. La Tabla 3 proporciona los valores de IC₅₀ de DIVERSOA compuestos divulgados en este documento.

Tabla 3

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (µM)	JARID1B IC ₅₀ (µM)	JMJD2C IC ₅₀ (µM)	JMJD2A IC ₅₀ (µM)	FBXL10 IC ₅₀ (µM)
1	ácido 2-(5-hidroxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	A	B		B

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
2	ácido 2-(3-ciclopropil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	A	A	B	B	A
3	ácido 2-(5-hidroxi-3,4-dimetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	A	B		B
4	ácido 2-(5-hidroxi-3-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	C		B
5	ácido 2-(3-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	C		A
6	ácido 2-(5-hidroxi-3-propil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B		B
7	ácido 2-(3-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	D		A
8	ácido 2-(3-bencil-5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	C		A
9	ácido 2-(5-hidroxi-3-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	C		A
10	2-(5-hidroxi-3-(fenoximetil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	B	D		A
11	ácido 2-(5-hidroxi-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	A	A	B		B
12	ácido 2-(5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B	B	
13	ácido 2-(5-m-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B		
14	ácido 2-(5-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B	B	
15	ácido 2-(5-(3,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B		
16	ácido 2-(5-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B		
17	ácido 2-(5-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B	B	
18	ácido 2-(5-(4-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B		
19	ácido 2-(5-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	C		
20	ácido 2-(5-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	C		
21	ácido 2-(5-(3-hidroxi-4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	A	A	B		
22	ácido 2-(5-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	C		
23	ácido 2-(5-(4-cloro-3-hidroxifenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	C		
24	ácido 2-[5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
25	2-[5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
26	ácido 2-(5-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	C		
27	ácido 2-(5-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B		D
28	ácido 2-(5-(3-hidroxi-4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	C		
29	ácido 2-(3-metil-5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	C		
30	ácido 2-(3-etil-5-p-toluil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	B	C		
31	ácido 2-(5-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	B		
32	ácido 2-(5-bencil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	D	D	D		C
33	ácido 2-(3-bencil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	C		C
34	ácido 2-(5-fenetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	D		
35	ácido 2-(3-fenetil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	B	B	
36	ácido 2-(5-metil-4-fenil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	D		
37	ácido 2-(5-metoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	C		
38	ácido 2-(5-(benciloxi)-3-metil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	A	B		
39	ácido 2-(5-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	A	A	A	A	
40	ácido 2-{5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	A		D
41	ácido 2-{5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	A		
42	ácido 2-{5-[(3-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	A		
43	ácido 2-{5-[(4-metoxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	B		
44	ácido 2-(5-butil-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	C	C	D		
45	ácido 2-(3-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-4-carboxílico	B	B	B		
46	ácido 2-(5-(4-bromofenil)-1H-pirazol-1-il)isonicotínico	B	B	C		
47	ácido 2-{5-[4-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	B	B	C		
48	ácido 2-[3-amino-5-(4-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	B	C		

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
49	ácido 2-[5-(1H-indazol-6-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		B
50	ácido 2-[5-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		B
51	ácido 2-[5-[(1-metil-1H-indazol-6-il)metoxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
52	ácido 2-[5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
53	ácido 2-[5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
54	ácido 2-[5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
55	ácido 2-[5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		C
56	ácido 2-[5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		C
57	ácido 2-[5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
58	ácido 2-[5-[(3-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
59	ácido 2-[5-[(2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
60	ácido 2-[5-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
61	ácido 2-[5-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
62	2-[5-[(4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
63	2-[5-[(3,4-difluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
64	2-[5-[(4-clorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
65	2-[5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
66	2-[5-[(4-metilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
67	2-[5-[(4-etilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
68	2-[5-[(4-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
69	2-[5-(benciloxi)-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
70	2-[5-[(3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
71	ácido 2-[5-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]-1H-pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
72	ácido 2-{5-[(3-bromobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	A		
73	ácido 2-{5-[(3-hidroxibencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	A		
74	ácido 2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	A		
75	ácido 2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	A		
76	ácido 2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	A		
77	ácido 2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxílico	A	A	B		
78	2-{5-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo					
79	2-{5-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo					
80	2-{5-[(3-cloro-4-fluorobencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo					
81	2-{5-[(4-ciclopropilbencil)oxi]-1H-pirazol-1-il}piridin-4-carboxilato de metilo					
82	ácido 2-[5-[1-(4-fluorofenil)etoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
83	ácido 2-[5-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
84	ácido 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-metilpirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
85	ácido 2-[4-etil-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
86	ácido 2-[5-[(2,4-difluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
87	ácido 2-[5-[(3,4-diclorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
88	ácido 2-[5-[(2,4-diclorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
89	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		B
90	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
91	ácido 2-[5-[(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
92	ácido 2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		C
93	ácido 2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
94	ácido 2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
95	ácido 2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
96	ácido 2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
97	ácido 2-[5-[(3-cianofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		
98	2-[5-[(4-cianofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
99	ácido 2-[5-[(4-cianofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		C
100	2-[5-[(3-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
101	2-[5-[(3-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
102	2-[5-[(3-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
103	2-[5-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
104	2-[5-[(4-etil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxilato de metilo					
105	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-fenilmetoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		B
106	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		C
107	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-propoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico					
108	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		C
109	ácido 2-[5-[(4-fluorofenil)metoxi]-4-(2-hidroxietil)pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	C		
110	ácido 2-[4-[2-(dimetilamino)etil]-5-[(4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
111	ácido 2-[5-[(2-butoxi-4-clorofenil)metoxi]pirazo 1-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C	C	C
112	ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metilpropoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C	C	C
113	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-propan-2-iloifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
114	ácido 2-[5-[(4-butan-2-iloxi-4-clorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
115	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-etoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
116	ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
117	ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C	C	C
118	ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B	B	C
119	ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
120	ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[(E)-2-(4-fluorofenil)etenil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
121	ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
122	ácido 2-[5-[[4-cloro-2-[2-(4-fluorofenil)etil]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
123	ácido 2-[5-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetoxi)pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
124	ácido 2-[5-[(2,2-dimetil-3H-1-benzofuran-7-il)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	A	B		
125	ácido 2-[5-[(4-ciano-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
126	ácido 2-[5-[(4-ciano-2-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
127	ácido 2-[5-[(4-cloro-2-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
128	ácido 2-[5-[(4-fluoro-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
129	ácido 2-[5-[(2-etil-4-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
130	ácido 2-[5-[(2-cloro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C	B	C
131	ácido 2-[5-[(2-fluoro-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
132	ácido 2-[5-[(2,4-dimetilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B	B	C
133	ácido 2-[5-[(2-metoxi-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B	B	C
134	ácido 2-[5-[(2-ciano-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
135	ácido 2-[5-[(2-etil-4-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
136	ácido 2-[5-[[4-cloro-2-(1-feniletoksi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
137	ácido 2-[5-[[4-fluoro-2-(1-feniletoksi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
138	ácido 2-[5-[[4-cloro-3-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
139	ácido 2-[5-[[4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)metoxi]fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
140	ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(ciclopropilmetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	B	B	C
141	ácido 2-[5-[[4-cloro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
142	ácido 2-[5-[(4-bromo-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	B		
143	ácido 2-[5-[(4-bromo-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
144	ácido 2-[5-[(4-yodo-2-metilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
145	ácido 2-[5-[(4-yodo-2-metoxifenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	B		
146	ácido 2-[5-[(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	B		
147	ácido 2-[5-[(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
148	ácido 2-[5-[(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
149	ácido 2-[5-[(6-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)oxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	A	C		
150	ácido 2-[5-[(2-cloro-4-etilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
151	ácido 2-[5-[(4-etil-2-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	A	C		
152	ácido 2-[5-[(2-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
153	ácido 2-[5-[(4-ciclopropil-2-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
154	ácido 2-[5-[(3-cloro-4-ciclopropilfenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	B	C		
155	ácido 2-[5-[(4-ciclopropil-3-fluorofenil)metoxi]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	B	A	C		
156	ácido 2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metilmetilamino]etil]pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	A	A	A		D
157	N-ciano-2-[4-[2-[(4-fluorofenil)metilmetilamino]etil]pirazol-1-il]piridin-4-carboxamida	A	A	A		
158	ácido 2-[3-(4-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	C	C	C	C	A
159	ácido 2-[3-(3-clorofenil)-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico	C	C	C	D	A
160	ácido 2-(3-ciclopentil-5-hidroxipirazol-1-il)piridin-4-carboxílico	C	B	C	D	A
161	ácido 2-[3-[(2,6-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico			C		A
162	ácido 2-[5-hidroxi-3-(1-feniletil)pirazol-1-il]piridin-4-carboxílico		C	C	D	A
163	ácido 2-[3-[(2-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico		C	C	D	A

Ejemplo de síntesis química	Nombre	JARID1A IC ₅₀ (μM)	JARID1B IC ₅₀ (μM)	JMJD2C IC ₅₀ (μM)	JMJD2A IC ₅₀ (μM)	FBXL10 IC ₅₀ (μM)
164	ácido 2-[3-[(3-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico		C	C	D	A
165	ácido 2-[3-[(4-clorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico		B	C	D	A
166	5-(1-feniletil)-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]pirazol-3-ol			C		A
167	5-[(2-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]pirazol-3-ol			C		A
168	5-[(3-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]pirazol-3-ol			C		A
169	5-[(4-clorofenil)metil]-2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2-il]pirazol-3-ol		C	C	D	A
170	ácido 2-[3-[2-(4-clorofenil)propan-2-il]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico			C		A
171	ácido 2-[3-[1-(4-clorofenil)ciclopropil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico			C		A
172	ácido 2-[3-[(3,5-diclorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico			C		B
173	ácido 2-[3-[(4-fluoro-2-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico			C		A
174	ácido 2-[3-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico			C		A
175	ácido 2-[3-[(2,4-difluorofenil)metil]-5-hidroxipirazol-1-il]piridin-4-carboxílico			C		A
Nota: Los datos de IC ₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes rangos: A: ≤ 0.10 μM B: > 0.10 μM a ≤ 1.0 μM C: > 1.0 μM a ≤ 10 μM D: > 10 μM						

Ejemplo 2: Ensayo celular in vitro

Se desarrolló un ensayo para medir el grado de inhibición celular de KDM5A y 5B. Este ensayo de inmunotransferencia cuantitativa mide la cantidad de histona H3 tri-metilada en el aminoácido Lisina número 4, un sustrato específico y producto de la actividad enzimática directa de las histonas desmetilasas KDM5A y KDM5B de extractos de la línea celular de cáncer de mama ZR-75-1. Tras el análisis, se observó una correlación entre la inhibición de estas enzimas en un ensayo bioquímico y el grado de inhibición de estas enzimas dentro de las líneas celulares cancerosas.

Principio de ensayo

Este ensayo es un inmunoensayo fluorométrico para la cuantificación de trimetil H3K4 extraído de células tratadas con el compuesto de prueba y se usa como una medida de la inhibición celular de KDM5A/B.

Método de ensayo

Se sembraron células de cáncer de mama ZR-75-1 (PTEN nulo, ER+) que suman 50,000 (ATCC) en cada pocillo de una placa tratada con cultivo de tejido de 96 pocillos y luego se expusieron a una dilución de 11 puntos del compuesto de prueba con rangos de concentración final de compuestos de prueba que varía de 2000 uM a 10 nM. Las células se dejaron en presencia del compuesto de prueba durante 72 horas. Se prepararon extractos que contenían todo el material de histona celular usando métodos de sonicación y lisis basados en detergente. Estos lisados se normalizaron subsecuentemente para el contenido de proteína total usando un ensayo colorimétrico de ácido bicinonónico (MicroBCA Pierce/Thermo Scientific). Los extractos de células normalizados se sometieron luego a procedimientos de inmunotransferencia típicos utilizando reactivos NuPage (Life Technologies). Después, las histonas separadas electroforéticamente se transfirieron e inmovilizaron usando una membrana de difluoruro de polivinilideno (Immobilon-FL Millipore). La cantidad de lisina 4 tri-metilada de la histona H3 se detectó utilizando un anticuerpo específico para

- 5 el estado trimetilado (Cell Signaling Technologies) y se cuantificó en un generador de imágenes infrarrojas utilizando un paquete de software de densitometría (Odyssey CLx, Image Studio, Li-Cor). Este valor de densitometría sustraído de fondo se informó como una ración de la cantidad de GAPDH para esa muestra y luego se calculó como un porcentaje de la muestra tratada con DMSO. A continuación, se utilizó el paquete de software XL-fit (IDBS) para calcular un valor relativo de IC₅₀ para la serie de diluciones de un compuesto de prueba dado de acuerdo con la ecuación:

$$fit = (D + ((Vmax * (x^n)) / ((x^n) + (Km^n))))).$$

La Tabla 4 proporciona los valores de IC₅₀ celular de diversos compuestos divulgados en este documento.

Tabla 4

Ejemplo	IC ₅₀ Celular (μM)	Ejemplo	IC ₅₀ Celular (μM)
39	c	99	B
40	B	115	B
41	D	117	C
50	D	118	C
52	B	121	C
53	B	124	D
55	B	125	C
56	B	126	D
57	B	127	C
58	B	128	B
62	C	129	C
63	B	130	C
64	B	131	C
71	C	132	B
72	C	133	B
74	C	134	C
75	C	136	C
76	C	137	C
86	C	138	C
87	B	139	B
89	A	140	C
90	B	141	C
92	B	142	C
93	B	144	C
94	C	145	C
98	C	151	C
Nota: Los datos de IC ₅₀ del ensayo bioquímico se designan dentro de los siguientes rangos: A: ≤ 0.10 μM C: > 1.0 μM to ≤ 10 μM B: > 0.10 μM to ≤ 1.0 μM D: > 10 μM			

10

Ejemplo 3: Estudio xenográfico in vivo

Las pellas de liberación prolongada que contienen 0.72 mg de 17-β estradiol se implantan subcutáneamente en ratones nu/nu. Las células MCF-7 se cultivan en RPMI que contenía FBS al 10% a CO₂ al 5%, 37°C. Las células se centrifugan y se resuspenden en RPMI al 50% (libres de suero) y Matrigel al 50% a 1 x 10⁷ células/ml. Las células

5 MCF-7 se inyectan por vía subcutánea (100 µl/animal) en el flanco derecho 2-3 días después de la implantación de la pella y el volumen del tumor ($\text{largo} \times \text{ancho}^2/2$) se monitoriza dos veces por semana. Cuando los tumores alcanzan un volumen promedio de ~ 200 mm³, los animales se aleatorizan y se inicia el tratamiento. Los animales se tratan con vehículo o compuesto diariamente durante 4 semanas. El volumen del tumor y el peso corporal se monitorizan cada dos semanas durante todo el estudio. Al final del período de tratamiento, se toman muestras de plasma y de tumores para análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos, respectivamente.

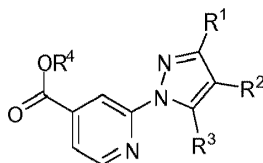
III. Preparación de formas de dosificación farmacéuticas

Ejemplo 1: Tableta oral

10 Se prepara una tableta mezclando 48% en peso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropilcelulosa poco sustituida y 2% en peso de estearato de magnesio. Las tabletas se preparan mediante compresión directa. El peso total de las tabletas comprimidas se mantiene en 250-500 mg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en donde,

R¹ es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo; en donde los grupos arilo y aralquilo están opcionalmente sustituidos con halo;

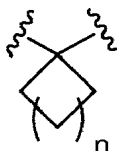
R² es hidrógeno, halógeno, -OH, -OR⁵, -N(R⁵)₂, alquilo opcionalmente sustituido con OH o N(R⁵)₂, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

R³ es OH o es -O-X-Y;

R⁴ es hidrógeno o alquilo;

cada R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido con OH, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, aralquilo o heteroarilalquilo;

X es alquileno C₁-C₈ o



donde n es 0 para 4; en donde el alquileno C₁-C₈ está opcionalmente sustituido por carbocicilalquilo; y

Y es hidrógeno, carbociclilo, arilo o heteroarilo, en el que los grupos carbociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados de halo; fluoroalquilo; alquilo; OR^a en

donde R^a es H, alquilo, carbocicilalquilo, fluoroalquilo o aralquilo opcionalmente sustituido con halo o alquilo; carbociclilo; ciano; o aralquilo opcionalmente sustituido por halo;

en el que alquilo se define como alquilo C₁-C₁₅;

carbociclilo se define como un carbociclilo C₃-C₁₅;

heterociclilo se define como un heterociclilo C₃-C₁₈;

arilo se define como un arilo C₅-C₁₈ y en el que al menos uno de los anillos del grupo arilo está completamente insaturado;

heteroarilo se define como un heteroarilo C₃-C₁₈ y en el que al menos uno de los anillos del grupo heteroarilo está completamente insaturado;

en donde el carbocicilalquilo tiene la fórmula R^c- carbociclilo C₃-C₁₅; aralquilo tiene la fórmula R^c arilo C₅-C₁₈;

heterocicilalquilo tiene la fórmula R^c heterociclilo C₃-C₁₈;

heteroarilalquilo tiene la fórmula R^c heteroarilo C₃-C₁₈; y

R^c es alquilo C₂-C₁₂

2. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R³ es OH y en donde R¹ o R² es alquilo.

3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R³ es OH y en donde R¹ o R² es carbociclilo.

4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R³ es OH y en donde R¹ o R² es arilo.

5. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R³ es OH y en donde R¹ o R² es aralquilo.

6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^4 es hidrógeno.

- 5 7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^4 es alquilo.
8. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R^3 es -O-X-Y y en donde R^1 y R^2 son hidrógeno.
- 10 9. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. como se reivindica en la reivindicación 1, en donde X es alquileno C_1-C_4 ; preferiblemente alquileno C_1-C_2 ; más preferiblemente alquileno C_1 .
- 10 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. como se reivindica en la reivindicación 1, en donde Y es hidrógeno.
- 15 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. como se reivindica en la reivindicación 1, en donde Y es carbocíclico.
12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. como se reivindica en la reivindicación 1, en donde Y es
- 20 arilo; preferiblemente fenilo,
13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. como se reivindica en la reivindicación 1, en donde Y es heteroarilo.
14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una
- 25 sal farmacéuticamente aceptable del mismo. de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en el tratamiento del cáncer o enfermedad neoplásica.
- 30 16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el compuesto inhibe una enzima histona-desmetilasa.