



**Industria y Comercio**

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

03-56084

54. TÍTULO

Moduladores receptores De CCK-Y.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/415

71. SOLICITANTE

Janssen Pharmaceutica, N.V.

DOMICILIO

B-2340 Beerse, Bélgica

74. APODERADO

Jimena Escobar Uribe

22. BOGOTÁ, D. C.,

Junio 3, 2003

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

03 066084 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación: 03056084 00000000  
Fecha (MM): 2003-07-03 15:25:24  
Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTADO  
Resolución: 2020 OTORGACIÓN DE MARCAS COLECTIVAS

Folios: 229

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**  
**2000-3**

**SOLICITUD DE:**



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

**2**

**SOLICITANTE**  
**(71)**

Nombre: **Janssen Pharmaceutica,**  
**N.V.**  
Dirección: **Turnhoutseweg 30,**  
Teléfono: Fax:  
E-mail:  
Domicilio: **B-2340 Beerse, Bélgica**

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

**3**

**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**  
**(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**  
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**  
Teléfono: **6 162051/61** Fax: **6 161889**  
E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número **39.779.452 T.P. 68228**

**4**

**INVENTOR (ES)**  
**(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**  
Dirección:  
Teléfono: Fax:  
E-mail:  
Domicilio: **Folio 4**

**IDENTIFICACIÓN**

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otros ☐

Número

**5**

**TÍTULO (54)** **MODULADORES RECEPTORES DE CCK-1**

**6 Clasificación Internacional (51)** **C07, AGIK 31/415**

**7 Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen  
**Estados Unidos de América**

(32) Fecha  
**Julio 3, 2002**

(31) Número de Solicitud  
**60/393,493**

**No Valida, No presentó documento**

**8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:**

6 meses



12 meses



18 meses



otros



**9 Comprobante de pago No.** **03-41.990 // 03-41.987** **Fecha** **Julio 16, 2003**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .

## 11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.288

2578/P

2 7

2578

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicación : 03056004 00000000 Folios: 229  
Fecha (UND): 2003-07-03 15:25:24  
NIT : 800176089 Trámite : 002 PATENTES D L-REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Secundaria: PAGO DIVISION DE INFLUOR PROFACTORES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 41,990  
FECHA : JUNIO 16 DE 2003

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| ESCCBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 7032163  | 13/06/2003 | 3,984,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. CONTABILITICO       | CONCEPTO                             | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU | 112,000.00     |
|                           | TOTAL :                              | 112,000.00     |

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

**SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO**  
 Radicacion : 03056044 0000000  
 Fecha (AMB): 2003-07-03 19:25:24  
 Folios: 229  
 Trámite : 002 PATENTES : 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
 NIT : 800176089-2. Dependencia: POPO DIVISION DE MARCAS/CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 41,987  
 FECHA : JUNIO 16 DE 2003

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE             | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No      | PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|-------------------------|--------------|---------------|-------------|---------|------|------------|--------------|
| ESCEBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 7032163 |      | 13/06/2003 | 3,984,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. CONTABILITICO       | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 400,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 400,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

4

## **ANEXOS**

### **INVENTORES**

- 1.) **TERRANCE D. BARRETT**  
( Encinitas, California 92024, Estados Unidos de América );
- 2.) **J. GUY BREITENBUCHER**  
( Escondido, California 92026, Estados Unidos de América );
- 3.) **LAURENT GOMEZ**  
( San Diego, California 92129, Estados Unidos de América );
- 4.) **MICHAEL D. HACK**  
( San Diego, California 92130, Estados Unidos de América );
- 5.) **LIMING HUANG**  
( San Diego, California 92129, Estados Unidos de América );
- 6.) **KELLY J. McCLURE**  
( San Diego, California 92126, Estados Unidos de América );
- 7.) **MAGDA F. MORTON**  
( San Diego, California 92101, Estados Unidos de América );
- 8.) **CLARK A. SEHON**  
( West Chester, Pennsylvania 19380, Estados Unidos de América );
- 9.) **NIGEL P. SHANKLEY**  
( Solana Beach, California 92075, Estados Unidos de América ).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Belgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**MODULADORES RECEPTORES DE CCK-1**".

Clase: C 07

  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**  
C.C. 39.779.452 de Usaquen  
T.P. 68.228

# ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

## A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá Colombia S.A.  
 Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869  
 Fax (571) 6161809

### POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.~

acting on behalf of and representing  
 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

domiciled in  
 BEERSE, BELGIUM

hereby appoint

JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO  
 ESCOBAR-URIBE

domiciled in Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiff or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant variety's rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law, to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beersse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

### DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

Dirk Wante.~

obrando a nombre y representación de  
 JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

con domicilio en  
 BEERSE, BELGICA

nombra a

JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO  
 ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseñanzas, registros sanitarios, así como sus traslados, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseñanza comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtención de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir todo clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado. Asimismo, todas las medidas que creyeren conducentes a la defensa de nuestros intereses, con todas las facultades necesarias y por este documento, y por el que declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio. Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre, en todo, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beersse, Bélgica.~

el 08.11.1996

FIRMA

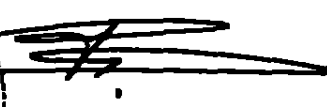
**NOTARIAL CERTIFICATE**

(individual)

)  
) S.S.  
)



On this      th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante,  
known to me to be the person described in and who executed the foregoing document,  
duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein  
expressed.

  
\_\_\_\_\_  
Notary Public

**NOTARIAL CERTIFICATE**

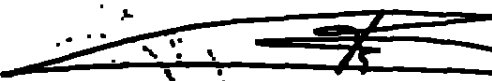
(corporation)

)  
) S.S.  
)

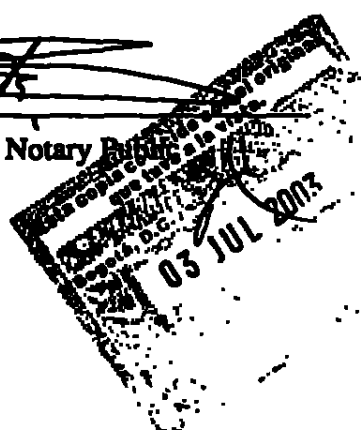
Vu pour l'attestation de la signature de  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
10-11-1985  
Fonctionnaire - sub.

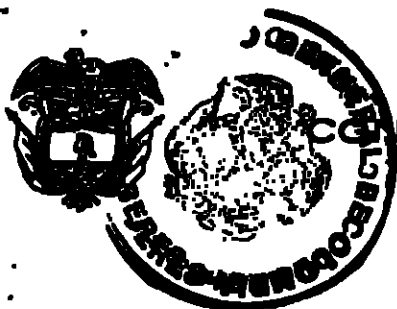
On this      th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante,  
known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of  
the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.  
(the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of  
Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally  
constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by  
said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto,  
by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal  
thereof.

The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation  
dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies  
that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient  
proof that the facts herein contained are true, which he attests.

  
\_\_\_\_\_  
Notary Public







## CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

### CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

### EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

### CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor DIRK WANTE en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.).

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

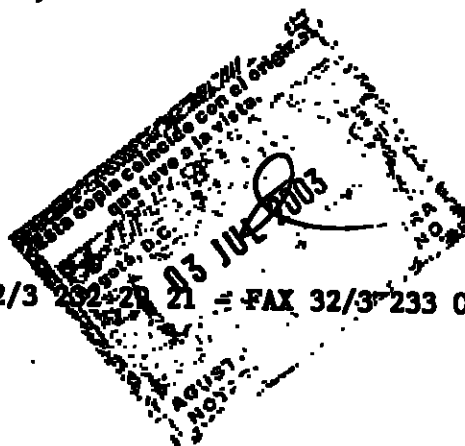
Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

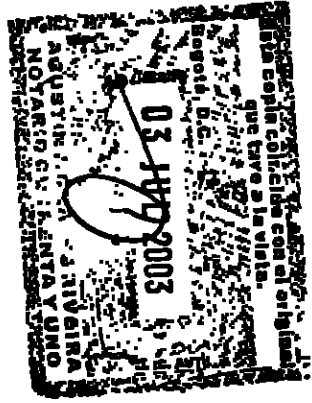
No. 95

ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK  
CONSUL GENERAL



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE  
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)





MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES  
Alcaldía  
321372  
Cuya firma aparece en el  
documento de emperla  
las funciones indicadas

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
96 DEC 29 AM 10:36  
JEFE DE VERIFICACIONES  
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

**Traducción ficial No. 195-96**

Traducción ficial del inglés del document que lleva l s sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL**  
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

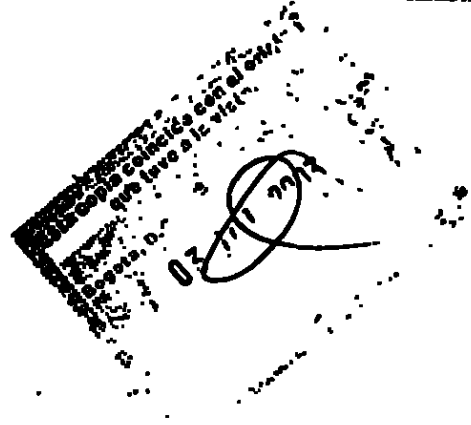
(fdo) firma ilegible, Notario público  
Sello Notarial de Jozef Coppens

**CERTIFICACIÓN NOTARIAL**  
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente rganizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica, legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por dicha S ciedad para otorgar este Documento de Poder, y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha S ciedad es el sello corporativo de la misma.

*Escobar Uribe*  
**JULIA ESCOBAR URIBE**

Traductor e Interpreté Oficial  
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



El suscrito, Notari Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

(fdo) firma ilegible, Notario Público  
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.

  
**JIMENA ESCOBAR URIBE**  
Traductor e Intérprete Oficial  
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



## **MODULADORES RECEPTORES DE CCK-1**

Esta invención se relaciona con moduladores receptores de CCK-1 para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales y de CNS. Más particularmente, esta invención se relaciona con ciertos compuestos de pirazol útiles como agonistas o antagonistas selectivos de receptor de CCK-1.

## **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

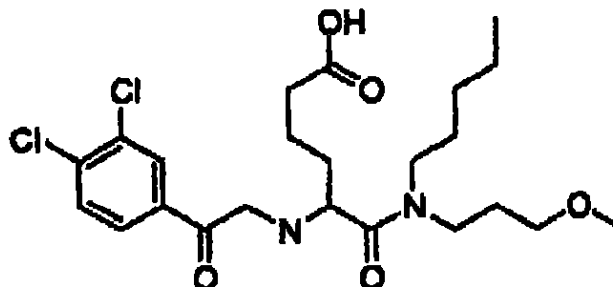
10 Colecistoquinin (CCK) es una hormona de cerebro-intestinos localizada tanto en el sistema gastrointestinal como en el sistema nervioso cerebral. Dos receptores primarios de alta afinidad acoplados con G han sido identificados: CCK-1 y CCK-2. Estos receptores CCK son expresados a través del sistema gastrointestinal y en diferentes partes del sistema 15 nervioso central incluso la corteza, la estriación, y hipotálamo, y el hipocampo, el bulbo olfatorio, las neuronas vegetales aferentes, en diferentes nervios entéricos y en el tracto genital.

El CCK tiene un número de acciones biológicas. El CCK es el 20 regulador hormonal primario de la contracción de la vesícula biliar en respuesta a una comida. El CCK estimula las secreciones pancreática y biliar y regula la movilidad del GI y específicamente la movilidad intestinal y colónica. El CCK promueve el desarrollo de células, especialmente en el sistema GI y en el páncreas. El CCK es implicado en arbitrar la saciedad 25 después de una comida. El CCK es un neuromodulador y neurotransmisor

importante que interviene en el desorden de ansiedad y de pánico. El CCK modula el desprendimiento de dopamina. El CCK es también conocida para antagonizar la analgesia inducida por morfina y por beta-endorfina y la acción sobre nocicepción. Una revista de receptores de CCK, ligandos y las actividades de los mismos puede encontrarse en P. Tullio y colaboradores, Exp. Opin. Invest. Drugs (2000) 9(1), pp 129 – 146.

El número de antagonistas receptores de CCK-1 está actualmente en ensayos clínicos que incluyen, tarazepida, devazepido, y lintitriptó. Ensayos equivalentes de fase III están en progreso por el Rotta Research Group y Forest Laboratories sobre dexloxiglumida, un antagonista de CCK-1 para el tratamiento de constipación, síndrome de intestino irritable y dispepsia de no-úlceras.

15

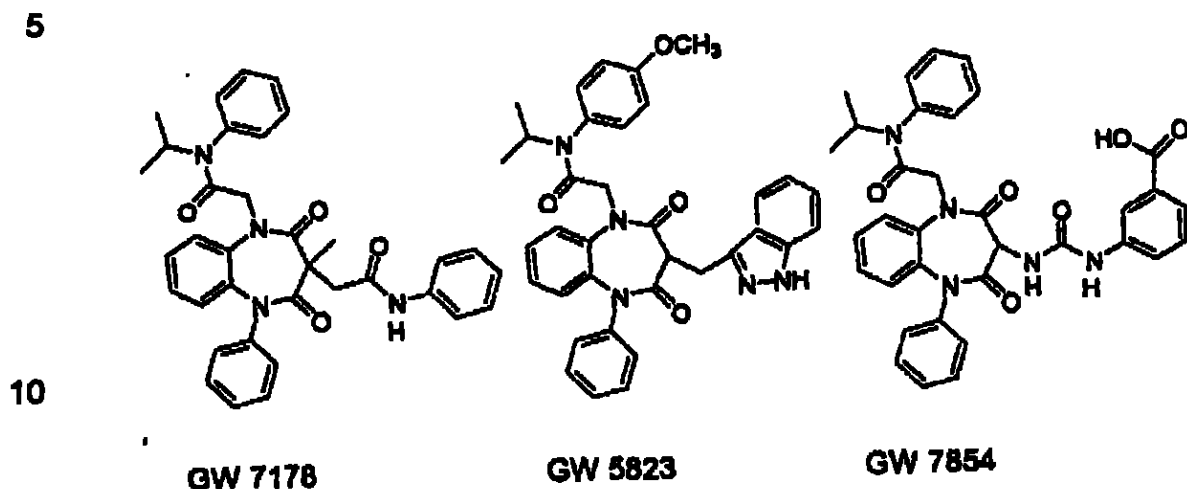


Dexloxiglumida

20

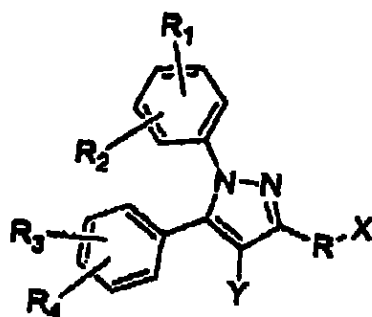
También, Kaken Pharmaceuticals y Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals están esperando el registro en Japón sobre loxiglumida, un antagonista de CCK-1 para el tratamiento de cánceres GI y pancreatitis. La loxiglumida es el racemato de dexloxiglumida.

Un número de agonistas receptores de CCK-1 se encuentran bajo investigación preclínica. Glaxo Smith Kline, Inc está investigando GW 5823, GW 7854, GW 7178 y GW 8573, 1,5-benzodiazepinas para el tratamiento de cálculos biliares, enfermedades gastrointestinales y obesidad.



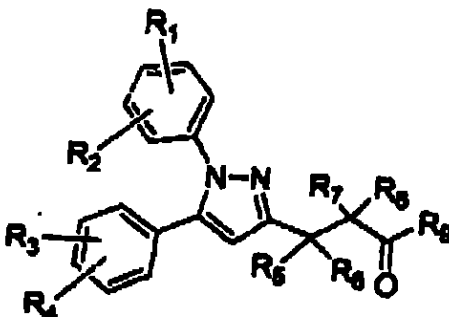
También, Pfizer está investigando el agonista receptor de CCK-1, PD 170292, para la obesidad.

En las patentes estadounidenses Nos. 4.826.868, y 5.164.381 se exponen ciertos pirazoles para aliviar desórdenes de inflamación y desórdenes de tratamiento cardiovascular en animales, que tiene la fórmula general:



Estos compuestos no son enseñados como moduladores receptores de CCK-1 ni sugeridos para ser útiles en el tratamiento de estados de enfermedad que actúan como mediadores por la actividad receptora de CCK-1.

En la patente estadounidense No. 5.051.518 se exponen ciertos pirazoles para aliviar inflamación y tratar desórdenes cardiovasculares en mamíferos, pirazoles que tienen la fórmula general:



Estos compuestos no son enseñados como para ser moduladores receptores de CCK-1 ni sugeridos para ser útiles en el tratamiento de estados de enfermedad intervenidos por la actividad del receptor CCK-1.

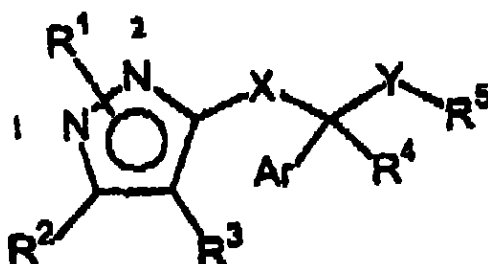
Los solicitantes han descubierto ahora que ciertos pirazoles según se describen adelante son moduladores receptores de CCK-1 útiles, agonistas y antagonistas, y más particularmente antagonistas, como tales, estos compuestos son útiles para tratar un número de estados de enfermedad mediados por CCK.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Se provee mediante la presente invención un modulador de CCK-1 que tiene la fórmula general:

5

10



en donde,

R<sup>1</sup> es un sustituyente de posición 1 ó 2 seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno,

15

a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R<sup>p</sup> o monosustituido sobre carbonos adyacentes con -O- alquileo de uno a cuatro átomos de carbono O-;

20

R<sup>p</sup> se selecciona entre el grupo que está formado por OH-, alquilo de uno a seis átomos de carbono, -O- alquilo de uno a seis átomos de carbono, cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono, -O - cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup> (en donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son independientemente seleccionados entre H o alquilo de uno a seis átomos de carbono, o puede ser tomado junto con el átomo de nitrógeno de la unión para formar un anillo hidrocarburo de otra manera alifático, teniendo dicho anillo de 5 a

25

- 7 miembros, teniendo opcionalmente un átomo de carbono reemplazado con  $>O$ ,  $=N$ ,  $>NH$ , o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) y que tiene opcionalmente de uno a dos enlaces no saturados en el anillo),  $-(C=O)N(R^y)R^z$ ,  $-(N-R^h)COR^t$ , -
- 5  $(N-R^h)SO_2$  alquilo de uno a seis átomos de carbono (en donde  $R^t$  es H o alquilo de uno a seis átomos de carbono),  $-(C=O)$  alquilo de uno a seis átomos de carbono,  $-(S=(O)_n)$ -alquilo de uno a seis átomos de carbono (en donde n se selecciona entre 0, 1 o 2), -
- 10  $SO_2N(R^h)R^z$ ,  $-SCF_3$ , halo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-COOH$  y  $-COO$  alquilo de uno a seis átomos de carbono;
- b) fenilo o pirídilo fundidos a dos miembros de anillo adyacentes a una porción de hidrocarburo de tres miembros para formar un anillo aromático de cinco miembros fundido, la cual porción tiene
- 15 un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$ , o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) y la cual porción tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, los anillos fundidos opcionalmente mono-, di-, o tri- sustituidos con  $R^p$ ;
- 20 c) fenilo fundido a dos miembros de anillo adyacentes a una porción de hidrocarburo de cuatro miembros para formar un anillo aromático fundido de seis miembros, la cual porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fundidos
- 25 opcionalmente mono-, di-, o tri- sustituidos con  $R^p$ ;

- d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido con  $R^P$ ;
- 5 e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono, el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$ , o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono), que tiene hasta dos átomos de carbono adicionales opcionalmente reemplazados por N, opcionalmente mono- o di- sustituidos con  $R^t$
- 10 y opcionalmente benzofundidos con la condición de que dos o menos de dichos átomos de carbono de anillo sean reemplazados por un heteroátomo, en donde la porción benzofundida está opcionalmente mono-, di- o tri- sustituida con  $R^P$ ;
- 15 f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono- , o di- sustituidos con  $R^P$  y opcionalmente benzofundidos, en donde la porción fundida
- 20 benzo está opcionalmente mono-, o di- sustituida con  $R^P$ ;
- g) cicloalquilo de cinco a siete átomos de carbono rígidamente firme o monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono opcionalmente reemplazados con  $>O$ ,  $>NH$  o  $>N$ (alquilo

de uno a cuatro átomos de carbono) y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo;

h) un alquilo de uno a seis átomos de carbono;

5

i) alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, mono-sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por cualquiera de a) a g);

10  $R^2$  se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno,

a) alquilo de uno a seis átomos de carbono;

b) cicloalquilo de cinco a siete átomos de carbono rígidamente firme o monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono opcionalmente reemplazados con  $>O$ ,  $>NH$  o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo;

15

$R^4$  se selecciona entre el grupo que está formado por  $OH-$ , alquilo de uno a seis átomos de carbono,  $-O$  alquilo de uno a seis átomos de carbono, cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono,  $-O$  cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^y)R^z$  (en donde  $R^y$  y  $R^z$  son independientemente seleccionados entre  $H$  o alquilo de uno a seis átomos de carbono, o puede ser tomado junto con el átomo de nitrógeno de la unión para formar un anillo

20

hidrocarburo de otra manera alifático, teniendo dicho anillo de 5 a

25

- 7 miembros, teniendo opcionalmente un átomo de carbono reemplazado con  $>O$ ,  $=N$ ,  $>NH$ , o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) y que tiene opcionalmente de uno a dos enlaces no saturados en el anillo),  $-(C=O)N(R^y)R^z$ ,  $-(N-R^h)COR^t$ , -
- 5  $(N-R^h)SO_2$  alquilo de uno a seis átomos de carbono (en donde  $R^t$  es H o alquilo de uno a seis átomos de carbono),  $-(C=O)$  alquilo de uno a seis átomos de carbono,  $-(S=(O)_n)$ -alquilo de uno a seis átomos de carbono (en donde n se selecciona entre 0, 1 o 2), -
- 10  $SO_2N(R^y)R^z$ ,  $-SCF_3$ , halo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-COOH$  y  $-COO$  alquilo de uno a seis átomos de carbono;
- c) fenilo, opcionalmente mono-, di o tri- sustituido con  $R^q$  o o mono sustituido sobre átomos de carbono adyacentes con  $-O$ -alquileno de uno a cuatro átomos de carbono-O;
- 15 d) fenilo o piridilo fundidos a dos miembros de anillo adyacentes a una porción de hidrocarburo de tres miembros para formar un anillo aromático de cinco miembros fundido, la cual porción tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$ , o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) y la cual porción tiene hasta
- 20 un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, los anillos fundidos opcionalmente mono-, di-, o tri- sustituidos con  $R^q$ ;

- 5 e) fenilo fundido a dos miembros de anillo adyacentes a una porción de hidrocarburo de cuatro miembros para formar un anillo aromático fundido de seis miembros, la cual porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fundidos opcionalmente mono-, di-, o tri- sustituidos con R<sup>q</sup>;
- f) naftilo, opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido con R<sup>q</sup>;
- 10 g) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono, el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH, o >N(alquilo de uno a cuatro átomos de carbono), que tiene hasta dos átomos de carbono adicionales opcionalmente reemplazados por N, opcionalmente mono- o di- sustituidos con R<sup>q</sup>
- 15 y opcionalmente benzofundidos con la condición de que dos o menos de dichos átomos de carbono de anillo sean reemplazados por un heteroátomo, en donde la porción benzofundida está opcionalmente mono-, di- o tri- sustituida con R<sup>q</sup>;
- 20 h) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono- , o di- sustituidos con R<sup>p</sup> y opcionalmente benzofundidos, en donde la porción fundida benzo está opcionalmente mono-, o di- sustituida con R<sup>q</sup>; y
- 25

- i) un alquilo de uno a cuatro átomos de carbono mono-sustituido por un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por uno de b) a h);

5

$R^3$  se selecciona entre el grupo formado por H, halo, alquilo de uno a seis átomos de carbono y  $-CF_3$ ;

10 X es alquileo lineal de uno a cuatro átomos de carbono o alquenileno lineal de dos a cuatro átomos de carbono o un alquinileno lineal de dos a cuatro átomos de carbono o alquileo  $-CH=$  lineal de cero a tres átomos de carbono (en donde  $R^4$  es un enlace covalente), opcionalmente mono- o di-sustituido con un alquilo de uno a cuatro átomos de carbono;

15 Y es un enlace covalente o un alquileo lineal de uno a cuatro átomos de carbono o alquenileno lineal de dos a cuatro átomos de carbono o un alquinileno lineal de dos a cuatro átomos de carbono, opcionalmente mono- o di- sustituido con un alquilo de uno a cuatro átomos de carbono;

20  $R^4$  se selecciona entre el grupo formado por H, halo o alquilo de uno a seis átomos de carbono, o un enlace covalente en donde X es alquileo lineal de cero a tres átomos de carbono- $CH=$  lineal;

Ar se selecciona entre el grupo formado por:

a) fenilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con  $R^f$  o mono-sustituido sobre átomos de carbono adyacentes con  $-O$ -alquileo de uno a cuatro átomos de carbono- $O$ -;

5  $R^f$  se selecciona entre el grupo que está formado por  $OH$ -, alquilo de uno a seis átomos de carbono,  $-O$  alquilo de uno a seis átomos de carbono, cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono,  $-O$  cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^y)R^z$  (en donde  $R^y$  y  $R^z$  son independientemente seleccionados entre  $H$  o alquilo de uno a seis átomos de carbono, o puede ser tomado  
10 junto con el átomo de nitrógeno de la unión para formar un anillo hidrocarburo de otra manera alifático, teniendo dicho anillo de 5 a 7 miembros, teniendo opcionalmente un átomo de carbono reemplazado con  $>O$ ,  $=N$ ,  $>NH$ , o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) y que tiene opcionalmente de uno a dos  
15 enlaces no saturados en el anillo),  $-(C=O)N(R^y)R^z$ ,  $-(N-R^h)COR^t$ ,  $-(N-R^h)SO_2$  alquilo de uno a seis átomos de carbono (en donde  $R^t$  es  $H$  o alquilo de uno a seis átomos de carbono),  $-(C=O)$  alquilo de uno a seis átomos de carbono,  $-(S(O)_n)$ -alquilo de uno a seis átomos de carbono (en donde  $n$  se selecciona entre 0, 1 o 2),  $-SO_2N(R^y)R^z$ ,  $-SCF_3$ , halo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-COOH$  y  $-COO$  alquilo de  
20 uno a seis átomos de carbono;

b) fenilo o piridilo fundidos a dos miembros de anillo adyacentes a  
25 una porción de hidrocarburo de tres miembros para formar un

- anillo aromático de cinco miembros fundido, la cual porción tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$ , o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) y la cual porción tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, los anillos fundidos opcionalmente mono-, di-, o tri- sustituidos con  $R^f$ ;
- 5
- c) fenilo fundido a dos miembros de anillo adyacentes a una porción de hidrocarburo de cuatro miembros para formar un anillo aromático fundido de seis miembros, la cual porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fundidos opcionalmente mono-, di-, o tri- sustituidos con  $R^f$ ;
- 10
- d) naftilo, opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido con  $R^f$ ;
- 15
- e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene anillo de cinco átomos, que tiene un átomo de carbono, el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$ , o  $>N$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono), que tiene hasta dos átomos de carbono adicionales opcionalmente reemplazados por N, opcionalmente mono- o di- sustituidos con  $R^f$  y opcionalmente benzofundidos con la condición de que dos o menos de dichos átomos de carbono de anillo sean reemplazados por un heteroátomo, en donde la porción benzofundida está opcionalmente mono-, di- o tri- sustituida con  $R^f$ ; y
- 20
- 25

- 5 f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono-, o di- sustituidos con  $R^f$  y opcionalmente benzofundidos, en donde la porción fundida benzo está opcionalmente mono-, o di- sustituida con  $R^f$ ;

$R^5$  se selecciona entre el grupo formado por,

- 10 a)  $-\text{COOR}^6$ , en donde  $R^6$  se selecciona entre el grupo formado por H y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono,

- 15 b)  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ , en donde  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente seleccionados entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo de uno a seis átomos de carbono y cicloalquilo de tres a seis átomos de carbono opcionalmente sustituido con hidroxilo, o  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser tomados conjuntamente con el nitrógeno de la unión para formar un anillo hidrocarburo de otra manera alifático, teniendo dicho anillo de cinco a siete miembros, que tiene opcionalmente un
- 20 átomo de carbono reemplazado con  $>\text{O}$ ,  $=\text{N}-$ ,  $>\text{NH}$  o  $>\text{N}$ (alquilo de uno a cuatro átomos de carbono) y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo;

- 25 c)  $-\text{NHCOR}^9$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo de uno a cuatro átomos de carbono})\text{COR}^9$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilo de uno a cuatro átomos de carbono})\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ,

en donde  $R^9$  se selecciona entre el grupo formado por H, alquilo de uno a cuatro átomos de carbono y  $-O$ -alquilo de uno a cuatro átomos de carbono y  $R^{10}$  se selecciona entre el grupo formado por  $-CF_3$  y alquilo de uno a cuatro átomos de carbono;

5

d) tetrazolilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo,  $2H$ -[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro- $1H$ -[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil,  $2H$ -[1,2,4]triazol-3-sulfinilo,  $3H$ -[1,2,3]triazol-4-ilsulfanilo,

10

e)  $-S$ -alquilo de uno a tres átomos de carbono- $COOR^9$ ,  $-O$ -alquilo de uno a tres átomos de carbono- $COOR^9$ ,  $-O$ -alquilo de uno a tres átomos de carbono- $CONR^7R^8$ ,  $-O$ -alquilo de uno a tres átomos de carbono-tetrazolilo, y

15

f)  $-C\equiv N$  y  $-(CH_2)_{1-4}OH$ ;

y enantiómeros, diastereómeros y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

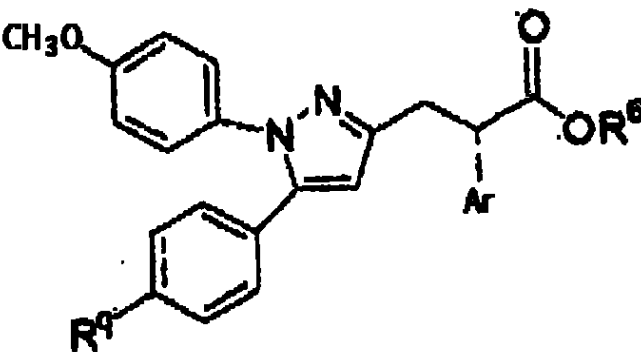
#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20

Considerando la patente estadounidense antes referenciada No. 5.051.518, columnas 20 y 21, la invención del solicitante no incluye compuestos de la fórmula siguiente y/o mezclas racémicas de tales compuestos y/o composiciones farmacéuticas que contengan tales compuestos o sus mezclas racémicas:

25

5



en donde R<sup>9</sup>, Ar y R<sup>6</sup> se seleccionan simultáneamente desde los grupos formados por:

10

| CP# | R <sup>9</sup>   | Ar                    | R <sup>6</sup>                   |
|-----|------------------|-----------------------|----------------------------------|
| R1  | -Cl              | fenil-                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R2  | -Cl              | 3,4-diMeO-fenil-      | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R3  | -Cl              | 4-MeO-fenil-          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R4  | -CH <sub>3</sub> | 2-naftil-             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R5  | -CH <sub>3</sub> | 1-naftil-             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R6  | -CH <sub>3</sub> | 2-MeO-fenil-          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R7  | -CH <sub>3</sub> | 2-pindil-             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R8  | -CH <sub>3</sub> | 2-carboximetil-fenil- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R9  | -CH <sub>3</sub> | 3-pindil-             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R10 | -Cl              | 4-MeO-fenil-          | -H                               |
| R11 | -Cl              | 3,4-diMeO-fenil-      | -H                               |
| R12 | -CH <sub>3</sub> | 2-naftil-             | -H                               |
| R13 | -CH <sub>3</sub> | 1-naftil-             | -H                               |

|     |                  |                  |    |
|-----|------------------|------------------|----|
| R14 | -CH <sub>3</sub> | 2-MeO-fenil-     | -H |
| R15 | -CH <sub>3</sub> | 2-carboxi-fenil- | -H |

La presente invención incluye el uso de tales compuestos y/o mezclas racémicas de los mismos y/o composiciones farmacéuticas que contengan tales compuestos o sus mezclas racémicas para tratar pacientes (humanos y  
5 otros mamíferos) con desórdenes relacionados a la modulación del receptor CCK-1.

De preferencia R<sup>1</sup>, opcionalmente sustituido con R<sup>p</sup> según se describió anteriormente se selecciona desde el grupo formado por:

- 10 a) fenil, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxano, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxole,
- b) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolil, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiofenil, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranil, 4-, 5-, 6- o 7-indolil, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolil, 4-, 5-,  
15 6- o 7-benzimidazolil, 4-, 5-, 6- o 7-indazolil, imidazol[1,2-a]piridin-5, 6, 7 u 8-il, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 o 7-il, 1H-pirrol[2,3-b]piridin-4, 5, o 6-il, 1H-pirrol[3,2-c]piridin-4, 6 o 7-il, 1H-pirrol[2,3-c]piridin-4, 5 o 7-il, 1H-pirrol[3,2-b]piridin-5, 6 o 7-il,
- 20 c) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinil,
- d) naftil,

- e) furanil, oxazolil, isoxazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, tiofenil, tiazolil, isotiazolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 3-indoxazinil, 2-benzoxazolil, 2- o 3-benzotiofenil, 2- o 3-benzofuranil, 2- 3- indolil, 2-benzotiazolil, 2-benzimidazolil, 3-indazolilo,
- f) piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, 1, 3-, o 4-isoquinolinil, 2-, 3- o 4-quinolinil, 2- o 3-quinoxalinil, 2- o 4-quinazolinil,
- g) ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, imidazolidin-2,4 o 5-il, 2-imidazolin-2,4 o 5-il, pirazolidin-3,4 o 5-il, piperidin-2,3- o 4-il, 2-pirrolin-2, ,4 o 5-il, 3-pirrolin-2 o 3-il, 2-pirazolin-3, 4 ó 5-il, morfolin-2,3,5 o 6-il, tiomorfolin-2,3,5 o 6-il, piperazin-2,3,5 o 6-il, pirolidin-2 o 3-il, homopiperidinil, adamantanil,
- h) metil, etil, n-propil, l-propil, n-butil, l-butil, t-butil, n-pentil, pent-2-il, hexil, hex-2-il, y
- i) alquilo de uno a cuatro átomos de carbono mono-sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes de a) a g).

Con mayor preferencia, R<sup>1</sup> opcionalmente sustituido con R<sup>p</sup> según se describió anteriormente es seleccionado entre el grupo formado por H, metil,

bencil, clorofenil, ciclohexil y piridinil.  $R^1$  específico se selecciona entre el grupo formado por fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 4-t-butil-fenilo, bencilo, ciclohexilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo.

De preferencia  $R^p$  se selecciona entre el grupo formado por  $-OH$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ , ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil,  $-O$ ciclopentil,  $-O$ ciclohexil,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(CH_3)_2$ ,  $-(O)NH(CH_3)$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NCH_3COCH_3$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-NCH_3SO_2CH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $SOCH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHCH_3$ ,  $SO_2N(CH_3)_2$ ,  $-SCF_3$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $I$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-COOH$ ,  $-COOCH_3$ ,  $-COOCH_2CH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N/CH_2CH_3)_2$ ,  $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$ , imidazolidin-1-il, 2-imidazolin-1-il, pirazolidin-1-il, piperidin-1-il, 2- o 3-pirrolin-1-il, 2-pirazolinil, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, piperazin-1-il, pirrolidin-1-il, homopiperidin-1-il.

20

Más preferentemente  $R^p$  se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, metil, metoxi, cloro, fluoro, trifluorometilo, trifluorometilo, t-butilo.

De preferencia  $R^2$  opcionalmente sustituido con  $R^q$  según se describió anteriormente, se selecciona entre el grupo formado por:

25

- a) hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, l-propilo, n-butilo, l-butilo, t-butilo, n-pentilo, pent-2-ilo, hexilo, hex-2-ilo,
- 5 b) ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, imidazolidin-2,4 o 5-il, 2-imidazolin-2,4 o 5-il, pirazolidin-3,4 o 5-il, piperidin-2,3- o 4-il, 2-pirrolin-3,4 o 5-il, morfolin-2,3,5 o 6-il, tiomorfolin-2,3,5 o 6-il, piperazin-2,3,5 o 6-il, pirrolidin-2 o 3-il, homopiperidinil, adamantanil,
- 10 c) fenil, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxano, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxole,
- 15 d) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolil, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiofenil, 4-,5-, 6- o 7-benzofuranil, 4-, 5-, 6- o 7-indolil, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolil, 4-, 5-, 6- o 7-benzimidazolil, 4-, 5-, 6- o 7-indazolil, imidazol[1,2-a]piridin-5, 6, 7 u 8-il, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 o 7-il, 1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4, 5, o 6-il, 1H-pirrolol[3,2-c]piridin-4, 6 o 7-il, 1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4, 5 o 7-il, 1H-pirrolol[3,2-b]piridin-5, 6 o 7-il,
- 20 e) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinil,
- f) naftil,

g) furanil, oxazolil, isoxazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, tiofenil, tiazolil, isotiazolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 3-indoxazinil, 2-benzoxazolil, 2- o 3-benzotiofenil, 2- o 3-benzofuranil, 2- 3- indolil, 2-benzotiazolil, 2-benzimidazolil, 3-indazolilo,

h) piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, 1, 3-, o 4-isoquinolinil, 2-, 3- o 4-quinolinil, 2- o 3-quinoxalinil, 2- o 4-quinazolinil, é

i) alquilo de uno a cuatro átomos de carbono mono-sustituido con uno cualquiera de los sustituyentes de b) a h).

Con mayor preferencia,  $R^2$  opcionalmente sustituido con  $R^q$  según se describió anteriormente es seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, metil, fenil, naftalenil, piridinil, tiofenil, benzotiofenil, furanil y benzofuranil.  $R^2$  específico se selecciona entre el grupo formado por hidrógeno, metil, 4-metilfenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 4-metoxifenilo, fenilo, 2-clorofenilo, 4-fenoxi-fenilo, naftalen-2-ilo, piridin-3-ilo, 4-benzoloxi-fenilo, 4-dimetilaminofenilo, 4-bromo-3-metilfenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo y 7-metoxi-benzofuran-2-ilo.

De preferencia  $R^q$  se selecciona entre el grupo formado por -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropil, ciclobutil,

ciclopentil, ciclohexil, -Oiclopentil, -Oiciclohexil, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(O)NH(CH<sub>3</sub>), -NHCOCH<sub>3</sub>, -NCH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCF<sub>3</sub>-F, -Cl, -Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), imidazolidin-1-il, 2-imidazolin-1-il, pirazolidin-1-il, piperidin-1-il, 2- o 3-pirrolin-1-il, 2-pirazolinil, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, piperazin-1-il, pirrolidin-1-il, homopiperidin-1-il.

- 10 Más preferentemente R<sup>q</sup> se selecciona entre el grupo formado por metilo, bromo, cloro, metoxi, ciclopentiloxi, fenoxi, benziloxi y dimetilamino.

De preferencia, existen 0, 1, o 2 sustituyentes R<sup>q</sup>.

- 15 Preferentemente R<sup>3</sup> se selecciona entre el grupo formado por -H, -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> Y -OCH<sub>3</sub>.

Más preferentemente R<sup>3</sup> es H.

- 20 De preferencia X se selecciona entre el grupo formado por -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH=CH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH-, -C=C-, -C≡CCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C≡C-, -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-, -CH=, -CH<sub>2</sub>CH= y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=.

Preferentemente, X se selecciona entre el grupo formado por  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .

5 De preferencia Y se selecciona entre el grupo formado por un enlace covalente,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$  y  $-\text{C}=\text{C}-$ .

10 Más preferentemente Y se selecciona entre el grupo formado por un enlace covalente,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ , y  $-\text{CH}=\text{CH}_2-$ .

De preferencia,  $\text{R}^4$  se selecciona entre el grupo formado por  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$  y  $-\text{CH}_3$ .

Con mayor preferencia  $\text{R}^4$  es H.

De preferencia Ar, opcionalmente sustituido con  $\text{R}^1$  según se describió anteriormente, se selecciona entre el grupo formado por:

- a) fenil, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxano, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxole,
- b) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolil, 4-, 5-, 6-, o 7-benzotiofenil, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranil, 4-, 5-, 6- o 7-indolil, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolil, 4-, 5-,

6- o 7-benzimidazolil, 4-, 5-, 6- o 7-indazolil, imidazol[1,2-a]piridin-5, 6, 7 u 8-il, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 o 7-il, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4, 5, o 6-il, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4, 6 o 7-il, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4, 5 o 7-il, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5, 6 o 7-il,

5

c) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinil, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinil,

d) naftil,

10

e) furanil, oxazolil, isoxazolil, 1,2,3-oxadiazolil, 1,2,4-oxadiazolil, 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, tiofenil, tiazolil, isotiazolil, pirrolil, imidazolil, pirazolil, 1,2,3-triazolil, 1,2,4-triazolil, 3-indoxazinil, 2-benzoxazolil, 2- o 3-benzotiofenil, 2- o 3-benzofuranil, 2- 3- indolil, 2-benzotiazolil, 2-benzimidazolil, 3-indazolilo,

15

f) piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, 1, 3-, o 4-isoquinolinil, 2-, 3- o 4-quinolinil, 2- o 3-quinoxalinil, 2- o 4-quinazolinil, y

20

Con mayor preferencia Ar, opcionalmente sustituido con R' según se describió anteriormente es seleccionado entre el grupo formado por fenilo, naftalenil, benzofuran-3-il, 4, 5, 6 o 7-benzotiofenil, 4,5,6 o 7-benzo[1,3]dioxolil y piridinil. Ar específico se selecciona entre el grupo  
25 formado por fenil, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,5-dimetilfenil ,

**Protocolo para la Fase Inversa HPLC (Método B):**

**Producido por Agilent HPLC 1100;**

**Columna: XTerra™, RP18, 3.5 µm, 4.6 x 50 mm;**

**Relación de flujo: 1.5 mL/min; λ = 220 & 254 nm;**

**5 Gradiente (Acetonitrilo / Agua):**

- 1) 0.0 min 85% Acetonitrilo**
- 2) 3.5 min 1.0% Acetonitrilo**
- 3) 5 min 1.0 % Acetonitrilo**

**10 Protocolo para Chiral HPLC (Método C):**

**Producido por Agilent HPLC 1100;**

**Columna: Chiralpack AD, 4.6 x 250 mm;**

**Columna manufacturada por: Chiral Tecn. Inc.;**

**Fase Móvil: 85:15 Etanol/ Hexano con 0.1% TFA;**

**15 Relación de flujo: 0.75 mL/min; λ = 220 & 254 nm;**

**Protocolo para la semi – preparación, Chiral HPLC (Método D):**

**Producido por Agilent HPLC 1100;**

**Columna: Chiralpack AD, 20 x 250 mm;**

**20 Columna manufacturada por: Chiral Technologies Inc.;**

**Fase Móvil: 85:15 Etanol/ Hexano con 0.1% TFA;**

**Relación de flujo: 7 mL/min; λ = 220 & 254 nm;**

**Fase Inversa HPLC (Método E):**

**25 Columna: Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 µm, 4.6 x 150 mm;**

Relación de flujo: 0.75 mL /min;  $\lambda$  = 220 & 254 nm;

Gradiente (Acetonitrilo / Agua);

8.0 min 1% - 99% Acetonitrilo

10.0 min 99% Acetonitrilo

5

Charal HPLC (Método F);

Columna: Chiracel Ad 0.46 x 25 cm.;

Fase Móvil: 85:15 Etanol / Hexano con 0.07% TFA

Relación de flujo: 1 mL/min;  $\lambda$  = 220 & 254 nm

10

Fase Inversa HPLC (Método G);

Columna: XTerra™ prep. MS C18, 5  $\mu$ m, 19 x 50 mm;

Fase Móvil: Acetonitrilo / Agua con 0.1% TFA

Gradiente:

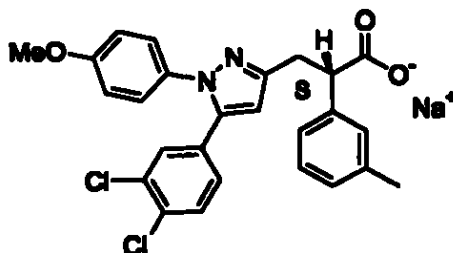
- |    |    |          |                  |
|----|----|----------|------------------|
| 15 | 1) | 0.0 min  | 15% Acetonitrilo |
|    | 2) | 13.0 min | 99% Acetonitrilo |
|    | 3) | 15.0 min | 99% Acetonitrilo |

El formato de los datos de  $^1\text{H}$  NMR que aparecen a continuación es en ppm

20 (multiplicidad, constante de acoplamiento J en HZ, integración).

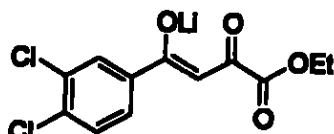
Ejemplo 1

25



**(S) – Sodio; 3 – [5-(3,4 di cloro – fenil) -1 – (4 – metoxi – fenil) – 1-H  
pirazol- 3 il] – 2 – m – toli] – propionato.**

5

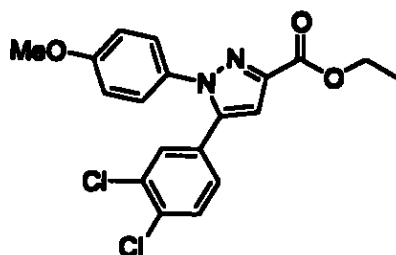


**A. Ácido Litio 4-(3,4 diclorofenil) – 4 - hidroxil – 2 – oxo – but – 3 –  
enoico etil ester.**

10

En un recipiente seco de base redonda de 1L, se concentro litio bis(trimetilsilil) amida en tetrahidrofurano (THF) (265 mL, 0.265 mol) bajo presión reducida hasta alcanzar el estado sólido utilizando un evaporador rotatorio a 25 – 30 °C. Posteriormente se adicionó dietil eter anhidro (200 mL) con agitación. Esta suspensión de LHMDs en dietil eter se enfrió hasta -78°C bajo N<sub>2</sub>. Se adicionaron lentamente a la mezcla de reacción 3,4 – dicloracetofenona (50.0 g 0.265 mol) en dietil eter (200 mL) por un tiempo de 15 min. Se agitó la mezcla por 60 min, para luego agregar dietil oxalato (36.0 mL, 0.265 mol) en dietil eter (75 mL) por 20 min. Se llevo la mezcla a temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. Los sólidos de color amarillo pálido se filtran, lavan con dietil eter y se secan al vacío para conseguir 78.4 g de ácido litio 4 – (3,4 – diclorofenil) – 4 – hidroxil – 2 oxo – but – 3 – enoico etil ester, como un sólido blanco. Este material fue utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.

25



5

**B. Ácido 5-(3,4 – di cloro – fenil) – 1 – (4 – metoxi – fenil) – 1 H – pirazol**  
**– 3 –carboxílico etil ester**

Una suspensión agitada de ácido litio 4- (3,4 – diclorofenil) – 4 – hidroxí – 2 –  
 10 oxo – but – 3 –enoico etil ester (90.7 g, 0.307 mol) y 4-metoxifenil hidracina  
 hidrocloreuro  
 (54.0 g, 0.309 mol) en EtOH (600 mL) se calentó a 55°C por 5 horas y luego  
 se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis de HPLC  
 mostró una mezcla 4:1 de ácido 5-(3,4 –di cloro – fenil) – 1 – (4 – metoxi –  
 15 fenil)- 1-H – pirazol – 3 - carboxílico etil ester y ácido 5 -(3,4 di cloro – fenil)  
 – 2 – (4-metoxi – fenil) – 2 H – pirazol – 3 –carboxílico etil ester. Los sólidos  
 precipitados fueron filtrados y lavados con EtOH. Los sólidos fueron  
 recristalizados con 1: CH<sub>3</sub> CN / MeOH para recobra 9.0 g de producto  
 secundario de ácido 5- (3,4 di cloro – fenil) – 2 – (4- metoxi – fenil) – 2 H –  
 20 pirazol – 3 carboxílico etil ester. La cristalización se repitió en varias  
 oportunidades para recuperar 71.0 g de producto principal ácido 5- (3,4 di  
 cloro – fenil) – 1 – (4- metoxi – fenil) – 1 H – pirazol – 3 carboxílico etil ester.  
 El filtrado crudo se purificó por cromatografía de columna (sílica gel, 4:1  
 hexano / etil acetato (EtOAc)) para recuperar otros 17.6 g de ácido 5- (3,4 di  
 25 cloro – fenil) – 1 – (4- metoxi – fenil) – 1 H – pirazol – 3 carboxílico etil ester

para un total de obtención combinada de 74%. HPLC:  $R_f = 10.57$  (Método E).

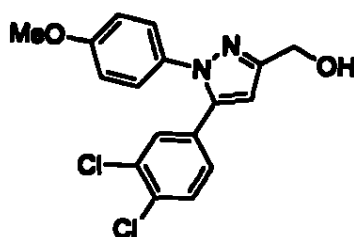
MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_3$ , 391.25; m/z encontrada

392.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.37 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$

= 8.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 2H) 7.04 (s, 1H), 6.97 (dd,  $J=8.0$ , 1.0 Hz, 1H),

5 6.95 – 6.88 (m, 2H), 4.45 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.42 (q,  $J= 7.1$  Hz,

3H).

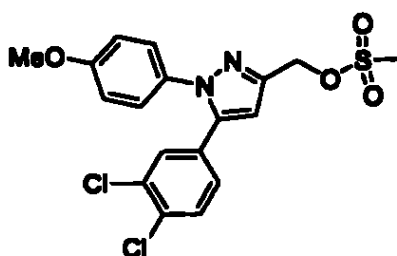


10

**C. [5-(3,4 – Diclороfenil) – 1 – (4-metoxifenil) – 1 H – pirazol – 3 il] – metanol.**

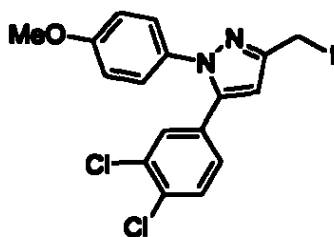
- 15 A una solución agitada de ácido 5-(3,4 –di cloro – fenil) – 1 – (4 – metoxi – fenil)- 1-H – pirazol – 3 - carboxílico etil ester (55.7 g, 0.140 mol) en THF (150 mL) a -78°C bajo  $N_2$  se adicionó lentamente una solución 1.0 M de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL – H) (350 mL, 0.35 mol) por 45 min. Se agitó la solución por 20 min. y luego se llevó a temperatura ambiente por 90
- 20 min. Luego la mezcla se enfrió a 0°C, para adicionarle posteriormente tartrato de sodio potasio (300 mL) y EtOAc (400 mL). La mezcla en suspensión se agitó durante la noche o hasta que ambas capas se observaron claramente. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL), se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y concentró. El producto crudo se secó al
- 25 vacío para recuperar 46.8 g (96%) de el compuesto nombrado. Este fue

utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC:  $R_f = 9.16$  (Método E). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculado para  $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$ , 349.21;  $m/z$  encontrada 371.1  $[M+Na]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.39 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H), 7.20 – 7.09 (m, 2H), 6.97 (dd,  $J=8.36$ , 2.1 Hz, 1H), 6.91 – 6.79 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).



**D. Ácido metanosulfónico 5 - (3,4 - diclorofenil) - 1 - (4-metoxifenil) - 1 H - pirazol - 3 il metil ester.**

A una solución agitada de [5- (3,4 - diclorofenil) - 1 - (4 - metoxifenil) -1-H - pirazol - 3 - il] metanol (7.2 g, 0.021 mol) en THF (125 mL) y trietilamina (TEA) (4.6 mL, 0.033 mol) se adicionó metanosulfonil cloruro (2.5 mL, 0.031 mol). La mezcla de reacción se agitó a 45°C por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con  $H_2O$  (75 mL) y luego con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$ , fue filtrada y concentrada hasta obtener aceite. Este pirazol mesilato crudo se utilizó en el paso siguiente sin mayor purificación. HPLC:  $R_f = 10.03$  (Método E). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_4S$ , 427.30;  $m/z$  encontrada 4.28.1  $[M+H]^+$



5

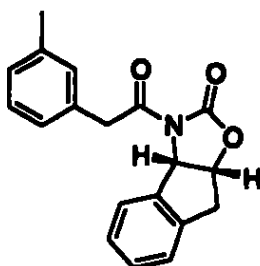
**E. 5-(3,4 - di cloro-fenil) - 3 - yodometil - 1 - (4-metoxi - fenil) - 1-H - pirazol.**

Una solución agitada de ácido metanosulfónico 5-(3,4 -diclorofenil) - 1 - (4-metoxifenil) - 1-H - pirazol - 3 - ilmetil ester (8.80 g, 0.0206 mol) y NaI (4.64 g, 0.0309 mol) en acetona (175 mL) se colocó en reflujo por 90 min. Lo espeso de la suspensión de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con Agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). La capa orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, fue filtrada y concentrada hasta obtener un

15 aceite oscuro. El aceite crudo fue purificado por cromatografía de columna (sílica gel, 85:15 hexano / EtOAc) para obtener 9.15 g (97 %) del compuesto nombrado luego de dos pasos. HPLC: R<sub>f</sub> = 11.03 (Método E). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O, 459.10; m/z encontrada 460.9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, J= 6.3, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

20

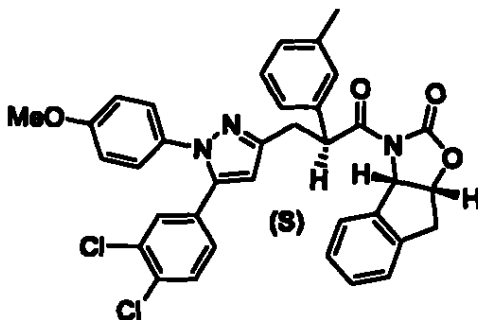
25



**F.(3aS,8aR) - 3 -(2 - m-tolil - acetil) - 3, 3a, 8, 8a-tetrahidro - indeno [1,2 - d ]oxazol - 2 -ona**

- 5 A una solución agitada de ácido m-tolil acético (8.57 g, 0.0571 mol), 2-cloro -  
1 - metilpiridinio yoduro (19.0 g 0.0744 mol) y (3aS-cis)-(-)-3,3a,8,8a-  
tetrahidro - 2H - indeno [1,2 - d ] - oxazol - 2 -ona (10.0 g 0.0571 mol) en  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130mL) se adicionaron TEA (18.0 mL, 0.129 mol) y 4-  
dimetilaminopiridina (DMAP, 1.39 g, 0.0114 mol) a 0°C. La mezcla de  
10 reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y luego se trato con  
hexano (130 mL). La suspensión resultante se pasó a través de un cojinete  
de silica gel, lavando con 3:2 EtOAc /hexano. El filtrado se concentró hasta  
obtener un aceite y luego se recristalizó en hexano caliente para recuperar  
13 g (74%) del compuesto del nombrado como un sólido blanco. HPLC : R<sub>f</sub>  
15 = 9.85 (Método E). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>, 307.36; m/z  
encontrada 330.2 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (d, J=7.6 Hz,  
1H), 7.08-7.37(m,7H), 5.95 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.27-5.31 (m,1H), 4.26 (dd,  
J=15.9, 39.1 Hz, 2H), 3.40 (d, J= 3.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H)

20



**G.(2S, 3aS, 8aR)-3-(3-[5-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)]-1-H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-Indeno[1,2-d]oxazol-2-ona**

- 5 A una solución agitada de (3aS, 8aR)-3-(2-m-tolil-acetil)-3, 3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-d]oxazol-2-ona (producto del paso F. 12 g, 0.039 mol) en THF (100 mL) se adicionaron 1.0 M de sodio 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazane (NaHMDS) (41 mL, 0.041 mol) en THF a -78°C. La mezcla se agitó por 45 min. A -78°C y luego se trato con 5-(3,4- dicloro-
- 10 fenil)-3-yodometil-1-(4-metoxi-fenil)-1-H-pirazol (producto del paso E., 18.4 g 0.0405 mol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se llevo a temperatura ambiente durante la noche y luego se ahogo en agua (100 mL) y concentró hasta la mitad del volumen. La capa acuosa se lavo con EtOAc (3 x 75 mL). La capa orgánica extraída fue lavada con NaCl saturado,
- 15 secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y concentrada hasta obtener un aceite. El aceite crudo fue purificado por una cromatografía de columna flash (sílica gel, 7:3 hexano /EtOAc) para obtener 20.7 g del compuesto nombrado (83%) como una espuma blanca. HPLC: R<sub>f</sub> = 11.38 (Método E). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>36</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 638.55; m/z encontrada 660.3 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H
- 20 NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 – 7.35 (m, 8H), 6.93 – 6.99 (m, 3H), 6.74 – 6.82 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 5.89 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 5.58 (q, J = 6.1, 4.5 Hz, 1H), 5.11 – 5.15 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.72 (dd, J=10.6, 4.1 Hz, 1H), 3.33 (br, s, 2H), 3.07 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-3-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-fenilo, 2,3-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-yodofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, benzofuran-3-il, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-etoxifenilo, 3-trifluorometilsulfanilfenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, 3-nitro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-3-il y piridin-4-il. De preferencia existente 0, 1 o 2 sustituyentes R'.

10 De preferencia R' se selecciona entre el grupo formado por -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, -Ocidopentil, -Ocidohexil, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(O)NH(CH<sub>3</sub>), -NHCOCH<sub>3</sub>, -NCH<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NCH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>3</sub>, SOCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCF<sub>3</sub>-F, -Cl, -Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -N/CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NCH<sub>3</sub>(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), imidazolidin-1-il, 2-imidazolin-1-il, pirazolidin-1-il, piperidin-1-il, 2- o 3-pirrolin-1-il, 2-pirazolinil, morfolin-4-il, tiomorfolin-4-il, piperazin-1-il, pirrolidin-1-il, homopiperidin-1-il.

20

Con mayor preferencia R' se seleccionan entre el grupo formado por metil, metoxi, fluoro, cloro, yodo, trifluorometil, trifluorometoxi, nitro, trifluorometilsulfanil, trifluorometoxi, nitro, trifluorometilsulfonil y etoxi.

25

De preferencia R<sup>5</sup> se selecciona entre el grupo formado por:

- a)  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{COOHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  -  
 $\text{COOH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{COOHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$  y  
 $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ,
- 5 b)  $-\text{CONH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , -  
 $\text{CONH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CONH}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ ,  $-\text{CONH}(\text{ciclohexil})$ ,  $-\text{CONH}(2\text{-hidroxi-ciclohexil})$ ,  
 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CONCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ , -  
 $\text{CONCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CONCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $-\text{CONCH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CONCH}_3(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CONCH}_3(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ , -  
10  $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO-piperidin-1-il}$ ,  $-\text{CO-morfolin-4-il}$ ,  $-\text{CO-piperazon-1-il}$ ,  $-\text{CO-3-pirrolin-1-il}$ ,  $-\text{CO-2-imidazolin-1-il}$ ,  $-\text{CO-piperidin-1-il}$ ,
- 15 c)  $-\text{NHCOH}$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -  
 $\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NCH}_3\text{COH}$ ,  $-\text{NCH}_3\text{COCH}_3$ , -  
 $\text{NCH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ , -  
 $\text{NCH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -  
20  $\text{CH}_3\text{COC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NHCOOCH}_3$ ,  $\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  
 $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHCOOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -  
 $\text{NHCOOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $\text{NCH}_3\text{COOCH}_3$ , -  
 $\text{NCH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -  
 $\text{NCH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NCH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -  
25  $\text{NCH}_3\text{COOCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}_3\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ , -

$\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NHSO}_2$   
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ , -  
 $\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -  
 $\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , -  
 5  $\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ , -  
 $\text{NCH}_3\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,

d) **tetrazolil,**

10 e)  $-\text{SCH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{SCH}_2\text{COCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2$   
 $\text{COCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{COCH}_3$ , -  
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ , -  
 $\text{OCH}_2\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ , -  
 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{tetrazolilo}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{tetrazolilo}$ ,

15

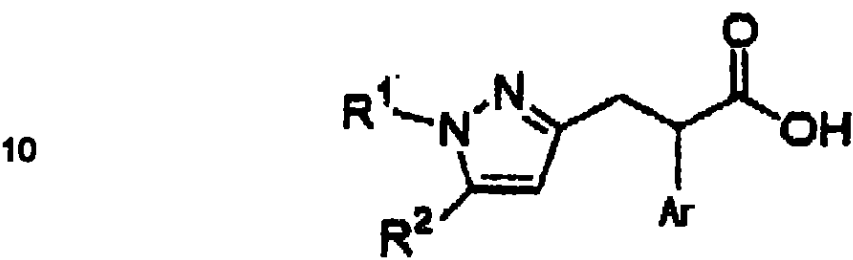
f)  $-\text{C}\equiv\text{N}$  y  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

Más preferentemente  $\text{R}^5$  se selecciona entre el grupo formado por -  
 $\text{COOH}$ ,  $-\text{CO}(4\text{-metil-piperazin-1-il})$ ,  $-\text{CONHCH}_3$ ,  $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ , -  
 20  $\text{CONH}(2\text{-hidroxi-ciclohexil})$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ ,  $1\text{H-tetrazol-5-il}$ ,  $-\text{C}=\text{N}-$   
 y  $-\text{CH}_2\text{OH}$ .

Las "sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos" hacen referencia a aquellas formas de sal y éster de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellos que no son tóxicos y que afectarían favorablemente las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos de la presente invención. Estos compuestos que tienen propiedades farmacocinéticas favorables serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir, aquellos que no son tóxicos y que poseen tales propiedades farmacocinéticas para proveer sabor agradable suficiente, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica que son también importantes en la selección, son costo de materias primas, facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad, y fluidez de la droga a granel resultante. Además, sales aceptables de carboxilatos incluyen de sodio, potasio, calcio y magnesio. Ejemplos de sales catiónicas adecuadas incluyen hidrobromica, hidroyódica, hidroc্লórica, perclórica, sulfúrica, maléica, fumárica, málica, tartárica, cítrica, benzoica, mandélica, metanesulfónica, hidroetanesulfónica, bencenesulfónica, oxálica, pamóica, 2-naftalenesulfónica, p-toluenesulfónica, ciclohexanesulfámica y sacárica. Ejemplos de ésteres adecuados incluyen tales ésteres en donde uno o más sustituyentes de carbonilo son reemplazados con p-metoxibenciloxicarbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxicarbonilo, 9-antroloxicarbonilo,  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{COO}-$ , tetrahidrofur-2-iloxicarbonil, tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo, fur-2-uloxicarbonilo, bezoilmetoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo,

difenilmetoxicarbonilo, trifenilmetoxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, 2-benciloxifeniloxicarbonilo, 4-metiltofenoiloxicarbonilo, o tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo.

5            Compuestos preferidos de la tabla 1, los cuales fueron hechos de acuerdo con los métodos sintéticos reseñados en el Esquema A y según se describió en el método 2, son dados mediante la fórmula:



En donde R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y Ar se seleccionan concurrentemente desde el grupo formado por:

15

| Tabla 1 |                       |                    |                                                        |                                    |
|---------|-----------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Ej      | R <sup>2</sup>        | R <sup>1</sup>     | Ar                                                     | [M+H] <sup>+</sup> pK <sub>i</sub> |
| 1       | (3,4-dicloro-fenilo)- | (4-metoxi-fenilo)- | (3-metil-fenil)-[(S) enantiómero], sal Na <sup>+</sup> | 481,1 8,0                          |
| 2       | (3,4-dicloro-fenilo)- | (4-metoxi-fenilo)- | (3-metil-fenil)-                                       | 481,1 8,0                          |
| 3       | (3,4-dicloro-fenilo)- | (4-metoxi-fenilo)- | (3-metil-fenil)-[(R) enantiómero]                      | 481,1 6,6                          |
| 4       | (3,4-dicloro-fenilo)- | (4-metoxi-fenilo)- | (3-metil-fenil)-[(S) enantiómero], sal TFA             | 481,1 8,0                          |
| 5       | (4-metil-fenilo)-     | (4-metoxi-fenilo)- | (4-metoxi-fenilo)-                                     | 443,2 6,0                          |

|    |                    |               |                        |       |     |
|----|--------------------|---------------|------------------------|-------|-----|
|    | fenilo)-           |               |                        |       |     |
|    | (4-metoksi-        |               |                        |       |     |
| 6  | (4-metil-fenilo)-  | fenilo)-      | (3-metoksi-fenilo)-    | 443,2 | 7,6 |
|    | (4-metoksi-        |               |                        |       |     |
| 7  | (4-metil-fenilo)-  | fenilo)-      | (3-cloro-fenilo)-      | 447,2 | 8,1 |
|    | (4-metoksi-        |               |                        |       |     |
| 8  | (4-metil-fenilo)-  | fenilo)-      | (4-metil-fenilo)-      | 427,2 | 6,4 |
|    | (4-metoksi-        |               |                        |       |     |
| 9  | (4-metil-fenilo)-  | fenilo)-      | (4-cloro-fenilo)-      | 447,2 | 7,1 |
|    | (4-metoksi-        |               |                        |       |     |
| 10 | (2-cloro-fenilo)-  | fenilo)-      | Natfalen-1-ilo         | 483,1 | 7,3 |
|    | (4-metoksi-        |               |                        |       |     |
| 11 | (2-cloro-fenilo)-  | fenilo)-      | (3-cloro-fenilo)-      | 467,1 | 7,3 |
|    | (3,4-dicloro-      | (4-metoksi-   |                        |       |     |
| 12 | fenilo)-           | fenilo)-      | fenilo-                | 467,1 | 7,4 |
|    | benzo[1,3]dioxol-  | (4-metoksi-   |                        |       |     |
| 13 | 5-ilo              | fenilo)-      | (3-metoksi-fenilo)-    | 473,2 | 7,4 |
|    | (4-metoksi-        |               |                        |       |     |
| 15 | fenilo             | fenilo)-      | Natfalen-2-ilo         | 449,2 | 6,8 |
|    | (4-metoksi-        |               |                        |       |     |
| 16 | (4-fenoksi-fenilo) | fenilo)-      | (3-nitro-fenilo)-      | 536,2 | 6,4 |
|    | benzo[1,3]dioxol-  | (4-metoksi-   | benzo[1,3]dioxol-5-    |       |     |
| 17 | 5-ilo              | fenilo)-      | ilo                    | 487,2 | 6,2 |
|    | (3,4-dicloro-      | (4-metoksi-   |                        |       |     |
| 18 | fenilo)-           | fenilo)-      | (2,3-difluoro-fenilo)- | 503,1 | 7,4 |
|    | (3,4-dicloro-      | (4-metoksi-   | (2-trifluorometil-     |       |     |
| 19 | fenilo)-           | fenilo)-      | fenilo)-               | 535,1 | 7,5 |
|    | (3,4-dicloro-      | (4-metoksi-   |                        |       |     |
| 20 | fenilo)-           | fenilo)-      | (3-etoksi-fenilo)-     | 511,1 | 7,2 |
|    |                    |               | (2-fluoro-3-           |       |     |
|    |                    | (3,4-dicloro- | trifluorometilo)-      |       |     |
| 21 | (4-metil-fenilo)-  | fenilo)-      | fenilo)-               | 537,1 | 6,8 |

|    |                                             |                                                                   |                                                                                |       |     |
|----|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
| 22 | (4-metil-fenilo)-<br>benzo[1,3]dioxol-5-ilo | (4-metoxi-fenilo)-<br>(4-metoxi-fenilo)-<br>(3,4-dicloro-fenilo)- | (4-trifluorometoxi-fenilo)-<br>(3-trifluorometoxi-fenilo)-<br>(3-yodo-fenilo)- | 575,2 | 6,2 |
| 23 | 5-ilo                                       | (3,4-dicloro-fenilo)-                                             |                                                                                | 527,1 | 6,9 |
| 24 | (4-metil-fenilo)-                           | (3,4-dicloro-fenilo)-                                             | (3-yodo-fenilo)-                                                               | 577,0 | 7,7 |
| 25 | (4-metil-fenilo)-                           | (3,4-dicloro-fenilo)-                                             | (3,5-dimetil-fenilo)-                                                          | 479,1 | 7,4 |
| 26 | (4-metil-fenilo)-<br>benzo[1,3]dioxol-5-ilo | (3,4-dicloro-fenilo)-<br>(4-metoxi-fenilo)-                       | (3-trifluorometil-sulfanil-fenilo)-                                            | 551,0 | 7,1 |
| 27 | 5-ilo                                       | (4-metoxi-fenilo)-                                                | Naftalen-1-ilo                                                                 | 493,2 | 8,2 |
| 28 | benzo[1,3]dioxol-5-ilo                      | (4-metoxi-fenilo)-                                                | Naftalen-1-ilo [(R) enantiómero]                                               | 493,2 | 5,9 |
| 29 | benzo[1,3]dioxol-5-ilo                      | (4-metoxi-fenilo)-                                                | Naftalen-1-ilo [(S) enantiómero]                                               | 493,2 | 7,4 |
| 30 | (4-metoxi-fenilo)-                          | (4-metoxi-fenilo)-                                                | (3-metoxi-fenilo)-                                                             | 459,2 | 7,0 |
| 31 | (4-metoxi-fenilo)-                          | (4-metoxi-fenilo)-                                                | [(R) enantiómero]                                                              | 459,2 | 6,0 |
| 32 | (4-metoxi-fenilo)-                          | (4-metoxi-fenilo)-                                                | (3-metoxi-fenilo)-                                                             | 459,2 | 7,2 |
| 33 | (4-cloro-fenilo)-                           | (4-metoxi-fenilo)-                                                | [(S) enantiómero]                                                              | 459,2 | 7,2 |
| 34 | (4-cloro-fenilo)-                           | (4-metoxi-fenilo)-                                                | Bifenilo-4-ilo                                                                 | 509,2 | 5,8 |
| 35 | (4-cloro-fenilo)-                           | (4-metoxi-fenilo)-                                                | (4-metil-fenilo)-                                                              | 447,2 | 6,2 |
| 36 | (4-cloro-fenilo)-                           | (4-metoxi-fenilo)-                                                | (3-metil-fenilo)-                                                              | 447,1 | 7,4 |
| 37 | (4-cloro-fenilo)-                           | (4-metoxi-fenilo)-                                                | (3-metoxi-fenilo)-                                                             | 463,1 | 7,4 |
|    |                                             |                                                                   | (3-cloro-fenilo)-                                                              | 467,2 | 7,7 |

|    |                   |                            |                            |       |     |
|----|-------------------|----------------------------|----------------------------|-------|-----|
| 38 | (4-metil-fenilo)- | (4-cloro-fenilo)-          | Naftalen-1-ilo             | 467,1 | 7,5 |
| 39 | (4-metil-fenilo)- | (3-cloro-fenilo)-          | (3-cloro-fenilo)-          | 451,0 | 7,6 |
| 40 | (4-metil-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-          | (3-metil-fenilo)-          | 411,1 | 8,1 |
| 41 | (4-metil-fenilo)- | (4-trifluorometil-fenilo)- | fenilo-                    | 451,0 | 7,5 |
| 42 | (4-metil-fenilo)- | (3,4-dicloro-fenilo)-      | (3-metoksi-fenilo)-        | 481,0 | 8,2 |
| 43 | (4-metil-fenilo)- | bencilo-                   | (2-cloro-fenilo)-          | 431,0 | 7,0 |
| 44 | (4-metil-fenilo)- | bencilo-                   | (3-trifluorometil-fenilo)- | 465,0 | 6,4 |
| 45 | (4-metil-fenilo)- | bencilo-                   | Naftalen-2-ilo             | 447,1 | 6,6 |
| 46 | (4-metil-fenilo)- | (3,4-dicloro-fenilo)-      | (2,3-dicloro-fenilo)-      | 519,0 | 7,7 |
| 82 | (4-metil-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-        | (2-metil-fenilo)-          | 427,5 | 4,0 |
| 83 | (4-metil-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-        | (2-fluoro-fenilo)-         | 431,2 | 6,9 |
| 84 | (4-metil-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-        | (2,6-dicloro-fenilo)-      | 481,1 | 6,6 |
| 85 | (4-metil-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-        | (3-metoksi-fenilo)-        | 443,2 | 7,8 |
| 86 | (4-metil-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-        | (2,3-dimetoksi-fenilo)-    | 473,2 | 5,9 |
| 87 | (4-metil-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-        | (2-cloro-fenilo)-          | 447,1 | 7,5 |
| 88 | (4-metil-fenilo)- | fenilo-                    | (3-metil-fenilo)-          | 427,2 | 7,8 |
| 89 | (4-metil-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-        | (3,4-dicloro-fenilo)-      | 481,1 | 7,6 |

|     |                   |          |                      |           |
|-----|-------------------|----------|----------------------|-----------|
|     | fenilo)-          |          |                      |           |
|     | (4-metoxi-        |          |                      |           |
| 90  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | fenilo-              | 413,2 8,0 |
|     | (4-metoxi-        |          | Naftalen-1-ilo [(R)  |           |
| 91  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | enantiómero]         | 463,2 6,7 |
|     | (4-metoxi-        |          | Naftalen-1-ilo [(S)  |           |
| 92  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | enantiómero]         | 463,2 7,9 |
|     | (4-metoxi-        |          |                      |           |
| 93  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | benzo[b]tiofen-4-ilo | 469,1 7,8 |
|     | (4-cloro-         |          |                      |           |
| 94  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | (3-cloro-fenilo)-    | 451,0 7,8 |
|     | (4-cloro-         |          |                      |           |
| 95  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | (3-metil-fenilo)-    | 431,0 8,0 |
|     | (4-cloro-         |          |                      |           |
| 96  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | fenilo-              | 417,1 7,6 |
|     | (4-cloro-         |          |                      |           |
| 97  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | (3-metoxi-fenilo)-   | 447,1 7,9 |
|     | (4-cloro-         |          |                      |           |
| 98  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | (2-cloro-fenilo)-    | 451,0 7,3 |
|     | (4-cloro-         |          | (3-trifluorometil-   |           |
| 99  | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | fenilo)-             | 485,0 7,2 |
|     | (4-cloro-         |          |                      |           |
| 100 | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | Naftalen-2-ilo       | 467,1 7,1 |
|     | (3-cloro-         |          |                      |           |
| 101 | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | Naftalen-1-ilo       | 467,1 7,7 |
|     | (3-cloro-         |          |                      |           |
| 102 | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | fenilo-              | 417,1 7,5 |
|     | (3-cloro-         |          |                      |           |
| 103 | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | (3-metoxi-fenilo)-   | 447,1 7,7 |
|     | (3-cloro-         |          |                      |           |
| 104 | (4-metil-fenilo)- | fenilo)- | (2-cloro-fenilo)-    | 451,0 7,0 |

|     |                   |                            |                            |       |     |
|-----|-------------------|----------------------------|----------------------------|-------|-----|
| 105 | (4-metil-fenilo)- | (3-cloro-fenilo)-          | (3-trifluorometil-fenilo)- | 485,0 | 7,1 |
| 106 | (4-metil-fenilo)- | (3-cloro-fenilo)-          | Natfalen-2-ilo             | 467,1 | 7,2 |
| 107 | (4-metil-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-          | Natfalen-1-ilo             | 447,1 | 7,9 |
| 108 | (4-metil-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-          | (3-cloro-fenilo)-          | 431,0 | 8,1 |
| 109 | (4-metil-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-          | fenilo-                    | 397,1 | 7,8 |
| 110 | (4-metil-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-          | (3-metoksi-fenilo)-        | 427,1 | 8,1 |
| 111 | (4-metil-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-          | (2-cloro-fenilo)-          | 431,0 | 7,5 |
| 112 | (4-metil-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-          | (3-trifluorometil-fenilo)- | 466,1 | 7,4 |
| 113 | (4-metil-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-          | Natfalen-2-ilo             | 447,1 | 7,6 |
| 114 | (4-metil-fenilo)- | (4-trifluorometil-fenilo)- | Natfalen-1-ilo             | 501,1 | 7,4 |
| 115 | (4-metil-fenilo)- | (4-trifluorometil-fenilo)- | (3-cloro-fenilo)-          | 485,0 | 7,6 |
| 116 | (4-metil-fenilo)- | (4-trifluorometil-fenilo)- | (3-metil-fenilo)-          | 465,1 | 7,6 |
| 117 | (4-metil-fenilo)- | (4-trifluorometil-fenilo)- | (3-metoksi-fenilo)-        | 481,1 | 7,9 |
| 118 | (4-metil-fenilo)- | (4-trifluorometil-fenilo)- | (2-cloro-fenilo)-          | 485,0 | 7,2 |

|                       |                 |                        |       |     |
|-----------------------|-----------------|------------------------|-------|-----|
|                       | fenilo)-        |                        |       |     |
|                       | (4-             |                        |       |     |
|                       | trifluorometil- | (3-trifluorometil-     |       |     |
| 119 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | fenilo)-               | 519,1 | 7,0 |
|                       | (4-             |                        |       |     |
|                       | trifluorometil- |                        |       |     |
| 120 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | Natfalen-2-ilo         | 501,1 | 6,9 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 121 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | Natfalen-1-ilo         | 501,0 | 7,8 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 122 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | (3-cloro-fenilo)-      | 485,0 | 7,9 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 123 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | (3-metil-fenilo)-      | 465,1 | 7,6 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 124 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | fenilo-                | 451,0 | 7,9 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 125 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | (2-cloro-fenilo)-      | 485,0 | 7,4 |
|                       | (3,4-dicloro-   | (3-trifluorometil-     |       |     |
| 126 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | fenilo)-               | 519,0 | 7,4 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 127 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | Natfalen-2-ilo         | 501,0 | 7,5 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 128 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | (3-nitro-fenilo)-      | 496,1 | 7,6 |
|                       | (3,4-dicloro-   | benzo[1,3]dioxol-5-    |       |     |
| 129 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | ilo                    | 495,1 | 7,4 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 130 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | benzo[b]tiofen-4-ilo   | 507,0 | 8,0 |
|                       | (3,4-dicloro-   |                        |       |     |
| 131 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | (2,3-difluoro-fenilo)- | 487,1 | 7,3 |
|                       | (3,4-dicloro-   | (2-trifluorometil-     |       |     |
| 132 (4-metil-fenilo)- | fenilo)-        | fenilo)-               | 519,1 | 7,0 |

|                           |                       |                              |       |     |
|---------------------------|-----------------------|------------------------------|-------|-----|
| 133 (4-metil-fenilo)-     | (3,4-dicloro-fenilo)- | (4-trifluorometoksi-fenilo)- | 535,0 | 6,2 |
| 134 (4-metil-fenilo)-     | (3,4-dicloro-fenilo)- | (3-trifluorometoksi-fenilo)- | 535,1 | 7,4 |
| 135 (4-metil-fenilo)-     | bencilo-              | Natfalen-1-ilo               | 447,1 | 8,0 |
| 136 (4-metil-fenilo)-     | bencilo-              | (3-cloro-fenilo)-            | 431,0 | 7,1 |
| 137 (4-metil-fenilo)-     | bencilo-              | (3-metil-fenilo)-            | 411,1 | 7,2 |
| 138 (4-metil-fenilo)-     | bencilo-              | fenilo-                      | 398,1 | 8,1 |
| 139 (4-metil-fenilo)-     | bencilo-              | (3-metoksi-fenilo)-          | 427,1 | 6,7 |
| 140 (4-cloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | (2-cloro-4-fluoro-fenilo)-   | 485,1 | 7,0 |
| 141 (4-cloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | (2-cloro-fenilo)-            | 467,1 | 7,0 |
| 142 (4-cloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | (2,6-dicloro-fenilo)-        | 501,1 | 6,6 |
| 143 (4-cloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | (2-metoksi-fenilo)-          | 463,1 | 6,6 |
| 144 (4-cloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | fenilo-                      | 433,1 | 7,0 |
| 145 (4-cloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | (2-metil-fenilo)-            | 447,1 | 7,1 |
| 146 (4-cloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | (2-fluoro-fenilo)-           | 451,1 | 6,9 |
| 147 (4-cloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | Natfalen-1-ilo               | 483,1 | 7,0 |
| 148 (4-cloro-fenilo)-     | fenilo-               | piridin-3-ilo                | 434,1 | 5,5 |
| (3,4-dicloro-fenilo)-     | (4-metoksi-fenilo)-   | (3-cloro-fenilo)-            | 501,0 | 7,0 |
| 149 (3,4-dicloro-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-   | Natfalen-1-ilo               | 517,1 | 7,9 |
| 150 (3,4-dicloro-fenilo)- | (4-metoksi-fenilo)-   | (3-metoksi-fenilo)-          | 497,1 | 7,9 |

|     |                             |            |                        |       |     |
|-----|-----------------------------|------------|------------------------|-------|-----|
|     | fenilo)-                    | fenilo)-   |                        |       |     |
|     | (3,4-dicloro-               | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 152 | fenilo)-                    | fenilo)-   | Natfalen-2-ilo         | 517,1 | 7,0 |
|     | (3,4-dicloro-               | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 153 | fenilo)-                    | fenilo)-   | (3-nitro-fenilo)-      | 512,1 | 7,4 |
|     | (3,4-dicloro-               | (4-metoxi- | benzo[1,3]dioxol-5-    |       |     |
| 154 | fenilo)-                    | fenilo)-   | ilo                    | 511,1 | 7,0 |
|     |                             |            | (2-fluoro-3-           |       |     |
|     | (3,4-dicloro-               | (4-metoxi- | trifluorometilo)-      |       |     |
| 155 | fenilo)-                    | fenilo)-   | fenilo)-               | 553,1 | 6,9 |
|     | (3,4-dicloro-               | (4-metoxi- | (4-trifluorometoxi-    |       |     |
| 156 | fenilo)-                    | fenilo)-   | fenilo)-               | 551,1 | 6,1 |
|     | (3,4-dicloro-               | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 157 | fenilo)-                    | fenilo)-   | (3-yodo-fenilo)-       | 593,0 | 7,8 |
|     | (3,4-dicloro-               | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 158 | fenilo)-                    | fenilo)-   | (3,5-dimetil-fenilo)-  | 495,1 | 6,7 |
|     | (3,4-dicloro-               | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 159 | fenilo)-                    | fenilo)-   | (2,3-dicloro-fenilo)-  | 535,0 | 5,0 |
|     | benzo[1,3]dioxol-(4-metoxi- |            |                        |       |     |
| 160 | 5-ilo                       | fenilo)-   | (3-metil-fenilo)-      | 457,1 | 7,7 |
|     | benzo[1,3]dioxol-(4-metoxi- |            |                        |       |     |
| 161 | 5-ilo                       | fenilo)-   | (3-cloro-fenilo)-      | 477,1 | 7,8 |
|     | benzo[1,3]dioxol-(4-metoxi- |            |                        |       |     |
| 162 | 5-ilo                       | fenilo)-   | fenilo-                | 443,1 | 7,1 |
|     | benzo[1,3]dioxol-(4-metoxi- |            |                        |       |     |
| 163 | 5-ilo                       | fenilo)-   | Natfalen-2-ilo         | 493,1 | 7,6 |
|     | benzo[1,3]dioxol-(4-metoxi- |            |                        |       |     |
| 164 | 5-ilo                       | fenilo)-   | (3-nitro-fenilo)-      | 488,1 | 6,9 |
|     | benzo[1,3]dioxol-(4-metoxi- |            |                        |       |     |
| 165 | 5-ilo                       | fenilo)-   | (2,3-difluoro-fenilo)- | 479,1 | 6,9 |
|     | benzo[1,3]dioxol-(4-metoxi- |            | (2-trifluorometil-     |       |     |
| 166 | 5-ilo                       | fenilo)-   | fenilo)-               | 511,1 | 7,0 |

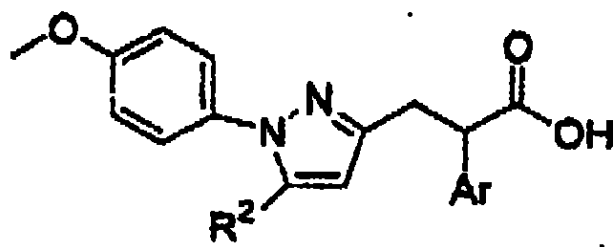
|     |                                                                             |                                                                                |       |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|
| 167 | benzo[1,3]dioxol- (4-metoksi-<br>5-ilo                                      | fenilo)-<br>(3-etoxi-fenilo)-<br>(2-fluoro-3-<br>trifluorometilo)-<br>fenilo)- | 487,2 | 7,0 |
| 168 | benzo[1,3]dioxol- (4-metoksi-<br>5-ilo                                      | fenilo)-<br>(4-trifluorometoksi-<br>fenilo)-                                   | 529,1 | 6,3 |
| 169 | benzo[1,3]dioxol- (4-metoksi-<br>5-ilo                                      | fenilo)-<br>(3-trifluorometil-<br>sulfanil-fenilo)-                            | 527,1 | 5,8 |
| 170 | benzo[1,3]dioxol- (4-metoksi-<br>5-ilo                                      | fenilo)-<br>(3-yodo-fenilo)-                                                   | 543,1 | 6,9 |
| 171 | benzo[1,3]dioxol- (4-metoksi-<br>5-ilo                                      | fenilo)-<br>(3,5-dimetil-fenilo)-                                              | 569,1 | 7,7 |
| 172 | benzo[1,3]dioxol- (4-metoksi-<br>5-ilo                                      | fenilo)-<br>(2,3-dicloro-fenilo)-                                              | 471,2 | 6,4 |
| 173 | benzo[1,3]dioxol- (4-metoksi-<br>5-ilo                                      | fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)-                        | 511,1 | 7,6 |
| 174 | (4-metoksi-fenilo)- fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)- | (3-metil-fenilo)-<br>(3-cloro-fenilo)-                                         | 443,2 | 7,3 |
| 175 | (4-metoksi-fenilo)- fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)- | Natfalen-1-ilo                                                                 | 463,1 | 7,4 |
| 176 | (4-metoksi-fenilo)- fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)- | Natfalen-2-ilo                                                                 | 479,2 | 7,3 |
| 177 | (4-metoksi-fenilo)- fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)- | (3-cloro-fenilo)-                                                              | 479,2 | 6,7 |
| 178 | fenilo                                                                      | fenilo)-<br>(3-cloro-fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)-   | 433,1 | 7,0 |
| 179 | fenilo                                                                      | fenilo)-<br>(3-cloro-fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)-   | 449,2 | 7,3 |
| 180 | fenilo                                                                      | fenilo)-<br>(3-metoksi-fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)- | 429,2 | 6,8 |
| 181 | fenilo                                                                      | fenilo)-<br>(3-metoksi-fenilo)-<br>(4-metoksi-<br>(4-metoksi-fenilo)- fenilo)- | 399,2 | 7,6 |
| 182 | (2-cloro-fenilo)- (4-metoksi-<br>5-ilo                                      | Natfalen-2-ilo                                                                 | 463,1 | 7,1 |

|                       |            |                        |       |     |
|-----------------------|------------|------------------------|-------|-----|
|                       | fenilo)-   |                        |       |     |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 183 (2-cloro-fenilo)- | fenilo)-   | (3-metil-fenilo)-      | 433,1 | 6,5 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 184 (2-cloro-fenilo)- | fenilo)-   | Natfalen-2-ilo         | 483,1 | 6,4 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 185 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | (3-metil-fenilo)-      | 505,2 | 6,9 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 186 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | (3-cloro-fenilo)-      | 525,2 | 7,4 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 187 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | Natfalen-1-ilo         | 541,2 | 6,9 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 188 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | (3-metoxi-fenilo)-     | 521,2 | 6,8 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 189 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | fenilo-                | 491,2 | 6,6 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 190 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | Natfalen-2-ilo         | 541,2 | 6,4 |
|                       | (4-metoxi- | benzo[1,3]dioxol-5-    |       |     |
| 191 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | ilo                    | 535,2 | 6,5 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 192 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | (2,3-difluoro-fenilo)- | 527,2 | 6,5 |
|                       | (4-metoxi- | (2-trifluorometil-     |       |     |
| 193 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | fenilo)-               | 559,2 | 6,7 |
|                       | (4-metoxi- |                        |       |     |
| 194 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | (3-etoxi-fenilo)-      | 535,2 | 6,4 |
|                       |            | (2-fluoro-3-           |       |     |
|                       | (4-metoxi- | trifluorometilo)-      |       |     |
| 195 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | fenilo)-               | 577,2 | 6,5 |
|                       | (4-metoxi- | (3-trifluorometoxi-    |       |     |
| 196 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | fenilo)-               | 575,2 | 6,4 |
|                       | (4-metoxi- | (3-trifluorometil-     |       |     |
| 197 (4-fenoxi-fenilo) | fenilo)-   | sulfanil-fenilo)-      | 591,2 | 6,3 |

|     |                            |                       |       |     |
|-----|----------------------------|-----------------------|-------|-----|
|     | (4-metoxi-                 |                       |       |     |
| 198 | (4-fenoxi-fenilo) fenilo)- | (3-yodo-fenilo)-      | 617,1 | 6,8 |
|     | (4-metoxi-                 |                       |       |     |
| 199 | (4-fenoxi-fenilo) fenilo)- | (3,5-dimetil-fenilo)- | 519,2 | 6,4 |
|     | (4-metoxi-                 |                       |       |     |
| 200 | (4-fenoxi-fenilo) fenilo)- | (2,3-dicloro-fenilo)- | 559,1 | 6,7 |

Compuestos preferidos de la tabla 2, los cuales fueron hechos de acuerdo con los métodos sintéticos reseñados en el Esquema A y según se describe en el método 2 o Ejemplo 75, están dados por la fórmula:

5



10

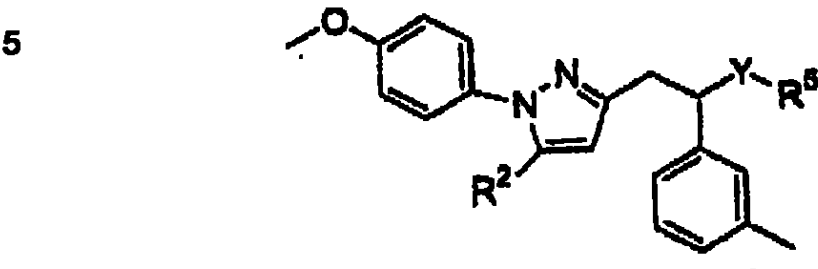
en donde R<sup>2</sup> y Ar se seleccionan concurrentemente desde los grupos formados por:

Tabla 2

| Ej | R <sup>2</sup>     | Ar                                        | [M+H] <sup>+</sup> | pKi |
|----|--------------------|-------------------------------------------|--------------------|-----|
| 14 | (4-metoxi-fenilo)- | benzofuran-3-ilo                          | 469,2              | 7,4 |
|    |                    | [1-(2-trimetilsilanil-<br>etoximetil)-1H- |                    |     |
| 74 | (4-metil-fenilo)-  | indol-3-il]-                              | 582,3              | 5,3 |
| 75 | (4-metil-fenilo)-  | (1H-indol-3-ilo)-                         | 452,2              | 7,6 |
|    |                    | (1-metil-1H-indol-3-                      |                    |     |
| 76 | (4-metil-fenilo)-  | ilo)-                                     | 466,2              | 7,3 |

|     |                                           |       |     |
|-----|-------------------------------------------|-------|-----|
| 201 | (3,4-dicloro-fenilo)- benzo[1,3]dioxol-5- | 507,1 | 7,9 |
| 202 | ilo benzofuran-3-ilo                      | 483,2 | 7,9 |
| 203 | fenilo benzofuran-3-ilo                   | 439,1 | 7,0 |
| 204 | (2-cloro-fenilo)- benzofuran-3-ilo        | 473,1 | 7,1 |
| 205 | (4-fenoxi-fenilo) benzofuran-3-ilo        | 531,2 | 7,0 |

Compuestos preferidos de la Tabla 3, los cuáles fueron hechos de acuerdo con los métodos sintéticos reseñados en los Esquemas A, B, C, D y H, y según se describió en los Ejemplos 67-72, 77, 78 y 81, son dados mediante la fórmula:



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup>-Y- se seleccionan concurrentemente desde los grupos formados por:

10

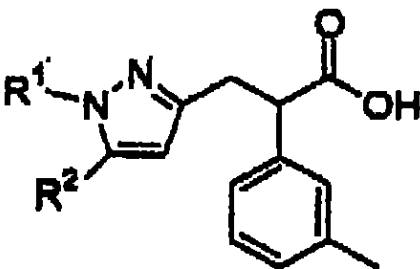
Tabla 3

| Ej | R <sup>2</sup>    | R <sup>5</sup> -Y-                           | [M+H] <sup>+</sup> | pKi |
|----|-------------------|----------------------------------------------|--------------------|-----|
| 67 | (4-metil-fenilo)- | (hidroxi-metil)-<br>(2-hidroxi-ciclohexil-   | 413,3              | 6,8 |
| 68 | (4-metil-fenilo)- | carbamoilo)-                                 | 524,2              | 7,3 |
| 69 | (4-metil-fenilo)- | carbamoilo-                                  | 426,2              | 5,7 |
| 70 | (4-metil-fenilo)- | (dimetil-carbamoilo)-                        | 454,2              | 7,7 |
| 71 | (4-metil-fenilo)- | (metil-carbamoilo)-<br>(4-metil-piperazin-1- | 440,2              | 6,6 |
| 72 | (4-metil-fenilo)- | carbonilo)-                                  | 509,2              | 6,6 |

|    |                       |                      |       |     |
|----|-----------------------|----------------------|-------|-----|
| 77 | (4-metil-fenilo)-     | ciano-               | 408,2 | 6,6 |
| 78 | (4-metil-fenilo)-     | (1H-tetrazol-5-ilo)- | 451,2 | 8,2 |
|    |                       | (carboxi-metoxi-     |       |     |
| 81 | (3,4-dicloro-fenilo)- | metilo)-             | 525,3 | 6,3 |

Los compuestos preferidos de la tabla 4, que fueron preparados de acuerdo con los métodos sintéticos reseñados en los esquemas E y F, y según se describió en Métodos 4 y 6, están dados por la fórmula:

5



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> se seleccionan concurrentemente desde los grupos

10 formados por:

Tabla 4

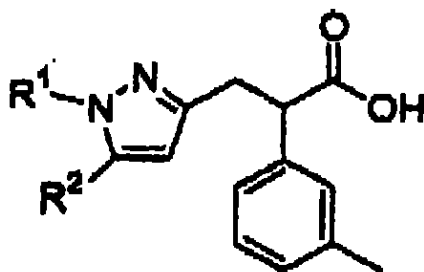
| Ej | R <sup>2</sup>           | R <sup>1</sup>         | [M+H] <sup>+</sup> | pKi |
|----|--------------------------|------------------------|--------------------|-----|
| 53 | (4-fenoxi-fenilo)        | (4-tert-butil-fenilo)- | 531,2              | 6,9 |
|    |                          | (4-metanesulfonil-     |                    |     |
| 54 | (3,4-dicloro-fenilo)-    | fenilo)-               | 529,1              | 7,4 |
| 55 | benzo[1,3]dioxol-5-ilo   | (2-cloro-fenilo)-      | 461,0              | 7,5 |
| 57 | (3-cloro-fenilo)-        | (2,4-dicloro-fenilo)-  | 485,1              | 7,5 |
|    |                          | (4-trifluorometoxi-    |                    |     |
| 58 | (4-benziloxi-fenilo)-    | fenilo)-               | 573,5              | 6,3 |
| 59 | (4-dimetilamino-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-      | 440,3              | 8,5 |

|     |                                                      |                                  |       |     |
|-----|------------------------------------------------------|----------------------------------|-------|-----|
| 60  | (3-metoksi-4-metil-fenilo)-<br>(3-ciclopentiloksi-4- | (4-metil-fenilo)-                | 441,3 | 8,3 |
| 61  | metoksi-fenilo)-<br>(4-bromo-3-metilo-               | (4-metil-fenilo)-                | 511,4 | 6,3 |
| 62  | fenilo)-                                             | (4-fenoksi-fenilo)-              | 567,4 | 6,7 |
| 206 | Natfalen-2-ilo                                       | (2,4-dicloro-fenilo)-            | 501,0 | 7,5 |
| 207 | Natfalen-2-ilo                                       | (2-cloro-fenilo)-                | 467,1 | 7,7 |
| 208 | Natfalen-2-ilo                                       | (4-metanesulfonil-<br>fenilo)-   | 511,1 | 7,6 |
| 209 | Natfalen-2-ilo                                       | (4-tert-butil-fenilo)-           | 489,2 | 7,3 |
| 210 | Natfalen-2-ilo                                       | (4-trifluorometoksi-<br>fenilo)- | 517,5 | 7,4 |
| 211 | Natfalen-2-ilo                                       | (4-metil-fenilo)-                | 447,3 | 7,8 |
| 212 | Natfalen-2-ilo                                       | (4-fenoksi-fenilo)-              | 525,4 | 7,0 |
| 213 | (3,4-dicloro-fenilo)-                                | (2,4-dicloro-fenilo)-            | 519,0 | 7,4 |
| 214 | (3,4-dicloro-fenilo)-                                | (2-cloro-fenilo)-                | 485,0 | 7,2 |
| 215 | (3,4-dicloro-fenilo)-                                | (4-tert-butil-fenilo)-           | 507,1 | 7,7 |
| 216 | benzo[1,3]dioxol-5-ilo                               | (2,4-dicloro-fenilo)-            | 495,0 | 8,2 |
| 217 | benzo[1,3]dioxol-5-ilo                               | (4-metanesulfonil-<br>fenilo)-   | 505,1 | 6,8 |
| 218 | benzo[1,3]dioxol-5-ilo                               | (4-tert-butil-fenilo)-           | 483,2 | 7,1 |
| 219 | (3-cloro-fenilo)-                                    | (2-cloro-fenilo)-                | 451,0 | 7,1 |
| 220 | (3-cloro-fenilo)-                                    | (4-metanesulfonil-<br>fenilo)-   | 495,1 | 6,6 |
| 221 | (3-cloro-fenilo)-                                    | (4-tert-butil-fenilo)-           | 473,2 | 6,9 |
| 222 | (4-fenoksi-fenilo)                                   | (2,4-dicloro-fenilo)-            | 543,1 | 6,7 |
| 223 | (4-fenoksi-fenilo)                                   | (2-cloro-fenilo)-                | 509,1 | 6,3 |
| 224 | (4-fenoksi-fenilo)                                   | (4-metanesulfonil-<br>fenilo)-   | 553,1 | 6,5 |
| 225 | (4-benziloksi-fenilo)-                               | (4-metil-fenilo)-                | 503,4 | 6,5 |
| 226 | (4-benziloksi-fenilo)-                               | (4-fenoksi-fenilo)-              | 581,5 | 6,9 |
| 227 | (4-dimetilamino-fenilo)-                             | (4-trifluorometoksi-             | 510,1 | 7,7 |

|                                |                       |       |     |
|--------------------------------|-----------------------|-------|-----|
|                                | fenilo)-              |       |     |
| 228 (4-dimetilamino-fenilo)-   | (4-fenoxi-fenilo)-    | 518,4 | 6,7 |
| (4-bromo-3-metilo-             |                       |       |     |
| 229 fenilo)-                   | (4-metil-fenilo)-     | 489,3 | 7,5 |
|                                | (4-trifluorometoxi-   |       |     |
| 230 (3-metoxi-4-metil-fenilo)- | fenilo)-              | 511,1 | 7,7 |
| 231 (3-metoxi-4-metil-fenilo)- | (4-fenoxi-fenilo)-    | 519,4 | 6,5 |
| (3-ciclopentiloxi-4-           | (4-trifluorometoxi-   |       |     |
| 232 metoxi-fenilo)-            | fenilo)-              | 581,4 | 6,1 |
| (3-ciclopentiloxi-4-           |                       |       |     |
| 233 metoxi-fenilo)-            | (4-fenoxi-fenilo)-    | 589,5 | 6,2 |
| 234 (4-cloro-3-metil-fenilo)-  | (4-isopropil-fenilo)- | 473,2 | 6,8 |

Los compuestos preferidos de la Tabla 5, los cuales fueron hechos de acuerdo con los métodos sintéticos reseñados en los Esquemas E y F, y según se describió en Métodos 4 y 6, son dados mediante la fórmula:

5

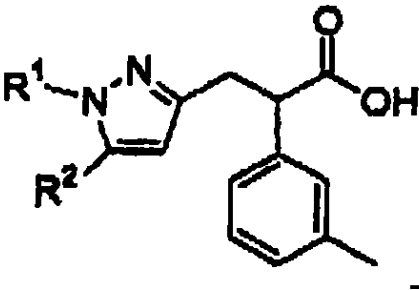


10 en donde  $R^2$  y  $R^1$  se seleccionan concurrentemente desde los grupos formados por:

Tabla 5

| Ej  | R <sup>2</sup>         | R <sup>1</sup>         | [M+H] <sup>+</sup> | pKl |
|-----|------------------------|------------------------|--------------------|-----|
| 52  | Natfalen-2-ilo         | Piridin-2-ilo          | 434,2              | 8,0 |
| 56  | Piridin-3-ilo          | Piridin-2-ilo          | 452,0              | 7,3 |
| 235 | (3,4-dicloro-fenilo)-  | Piridin-2-ilo          | 452,1              | 7,5 |
| 236 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo | Piridin-2-ilo          | 428,1              | 6,9 |
| 237 | (3-cloro-fenilo)-      | Piridin-2-ilo          | 418,1              | 6,7 |
| 238 | (4-fenoxi-fenilo)      | Piridin-2-ilo          | 476,2              | 6,2 |
| 239 | Piridin-3-ilo          | (4-tert-butil-fenilo)- | 440,2              | 7,1 |

Compuestos preferidos de la Tabla 6, que fueron hechos de acuerdo con los Métodos sintéticos reseñados en los esquemas E y F, y según se describió en Métodos 4 y 6, son dados por la fórmula:



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> se seleccionan concurrentemente desde los grupos formados por:

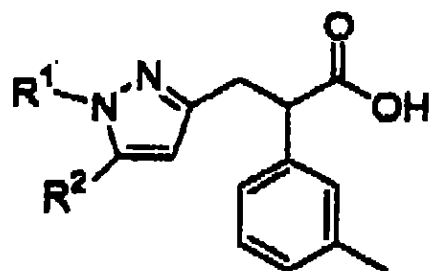
Tabla 6

| Ej | R <sup>2</sup>        | R <sup>1</sup>              | [M+H] <sup>+</sup> | pKl |
|----|-----------------------|-----------------------------|--------------------|-----|
| 47 | Natfalen-2-ilo        | H-                          | 357,2              | 6,7 |
| 49 | (3,4-dicloro-fenilo)- | Metilo                      | 388,9              | 6,6 |
| 51 | Natfalen-2-ilo        | Ciclohexilo-                | 439,2              | 8,3 |
| 64 | H-                    | (4-trifluorometoxi-fenilo)- | 391,2              | 5,6 |

|                                |                    |       |     |
|--------------------------------|--------------------|-------|-----|
| 240 H-                         | (4-metil-fenilo)-  | 321,2 | 5,4 |
| 241 H-                         | (4-fenoxi-fenilo)- | 399,3 | 5,9 |
| 242 (3,4-dicloro-fenilo)-      | Ciclohexilo-       | 457,0 | 7,2 |
| 243 benzo[1,3]dioxol-5-ilo     | H-                 | 351,2 | <5  |
| 244 benzo[1,3]dioxol-5-ilo     | Ciclohexilo-       | 433,3 | 7,4 |
| 245 (3-cloro-fenilo)-          | H-                 | 341,1 | 6,2 |
| 246 (3-cloro-fenilo)-          | Metilo             | 355,0 | 5,9 |
| 247 (3-cloro-fenilo)-          | Ciclohexilo-       | 423,2 | 7,3 |
| 248 (4-fenoxi-fenilo)          | H-                 | 399,1 | 5,7 |
| 249 (4-fenoxi-fenilo)          | Ciclohexilo-       | 481,1 | 6,7 |
| 250 (4-dimetilamino-fenilo)-   | Ciclohexilo-       | 432,4 | 6,9 |
| 251 (4-bromo-3-metilo-fenilo)- | Ciclohexilo-       | 481,4 | 7,2 |
| (3-ciclopentiloxi-4-metoxi-    |                    |       |     |
| 252 fenilo)-                   | Ciclohexilo-       | 503,5 | 6,2 |

Compuestos preferidos de la Tabla 7, que fueron hechos de acuerdo con los Métodos sintéticos reseñados en los esquemas E y F, y según se describió en Métodos 4 y 6, son dados por la fórmula:

5



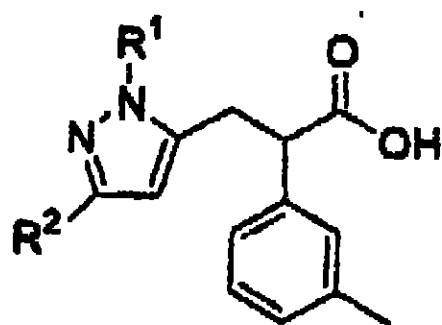
en donde R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> se seleccionan concurrentemente desde los grupos formados por:

10

Tabla 7

| Ej  | R <sup>2</sup>               | R <sup>1</sup>                            | [M+H] <sup>+</sup> | pK <sub>i</sub> |
|-----|------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|-----------------|
| 63  | (7-metoxi-benzofuran-2-ilo)- | (4-fenoxi-fenilo)-<br>(4-trifluorometoxi- | 545,4              | 7,2             |
| 253 | (7-metoxi-benzofuran-2-ilo)- | fenilo)-                                  | 537,3              | 7,3             |
| 254 | (7-metoxi-benzofuran-2-ilo)- | (4-metil-fenilo)-                         | 467,4              | 7,7             |
| 255 | (7-metoxi-benzofuran-2-ilo)- | Ciclohexilo-                              | 459,4              | 7,1             |

Compuestos preferidos de la Tabla 8, que fueron hechos de acuerdo con los Métodos sintéticos reseñados en los esquemas E y F, y según se describió en Métodos 4 y 6, son dados por la fórmula:



en donde R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> se seleccionan concurrentemente desde los grupos formados por:

Tabla 8

| Ej | R <sup>2</sup>        | R <sup>1</sup>     | [M+H] <sup>+</sup> | pK <sub>i</sub> |
|----|-----------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
| 48 | (3,4-dicloro-fenilo)- | Metilo             | 388,9              | 7,1             |
| 50 | Natfalen-2-ilo        | Ciclohexilo-       | 439,2              | 7,0             |
| 65 | H-                    | (4-fenoxi-fenilo)- | 399,3              | 5,3             |
| 66 | Metilo-               | (4-fenoxi-fenilo)- | 413,3              | 5,2             |

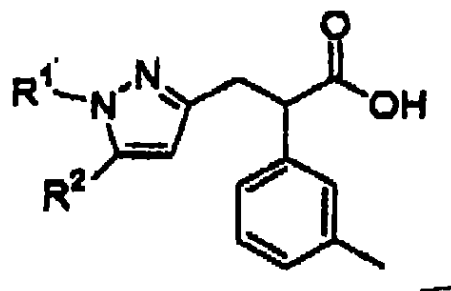
|                                |                                 |       |     |
|--------------------------------|---------------------------------|-------|-----|
| 256 H-                         | (4-trifluorometoxi-<br>fenilo)- | 391,2 | <5  |
| 257 H-                         | (4-metil-fenilo)-               | 321,3 | <5  |
| 258 Metilo-                    | (4-trifluorometoxi-<br>fenilo)- | 405,3 | <5  |
| 259 Metilo-                    | (4-metil-fenilo)-               | 335,3 | <5  |
| 260 (4-bromo-3-metilo-fenilo)- | Ciclohexilo-                    | 481,4 | 6,2 |
| 261 (3,4-dicloro-fenilo)-      | Ciclohexilo-                    | 457,0 | 6,6 |
| 262 benzo[1,3]dioxol-5-ilo     | Ciclohexilo-                    | 433,2 | 6,1 |
| 263 (3-cloro-fenilo)-          | Metilo                          | 355,0 | 5,7 |
| 264 (3-cloro-fenilo)-          | Ciclohexilo-                    | 423,1 | 5,9 |
| 265 (4-fenoxi-fenilo)          | Ciclohexilo-                    | 481,1 | 6,3 |

Los compuestos preferidos que siguen fueron preparados según se  
discutió en los Ejemplos 79 y 80:

Ácido 3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-*m*-tolil-  
5 acrílico (Ejemplo 79); y

Ácido 3-[5-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-  
*m*-tolil-propiónico (Ejemplo 80).

Compuestos preferidos de la tabla 9, que son hechos de acuerdo con  
10 los métodos sintéticos reseñados en los Esquemas A, E y F, son dados  
mediante la fórmula:



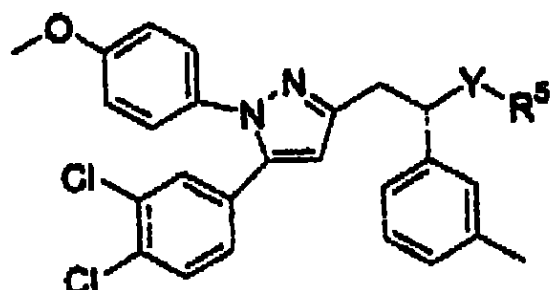
5 en donde R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> se seleccionan concurrentemente desde los grupos formados por:

Tabla 9

| Ej R <sup>2</sup>                     | R <sup>1</sup>                    |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 266 Nattfalen-2-ilo                   | Piridin-3-ilo                     |
| 267 Nattfalen-2-ilo                   | Piridin-4-ilo                     |
| 268 Nattfalen-2-ilo                   | (6-metil-piridin-2-ilo)-          |
| 269 Nattfalen-2-ilo                   | (3-metoxi-piridin-2-ilo)-         |
| 270 Nattfalen-2-ilo                   | (5-metoxi-piridin-2-ilo)-         |
| 271 Nattfalen-2-ilo                   | (6-metoxi-piridin-3-ilo)-         |
| 272 Nattfalen-2-ilo                   | (4-etoxi-piridin-2-ilo)-          |
| 273 Nattfalen-2-ilo                   | (4-dimetilamino-fenilo)-          |
| 274 Nattfalen-2-ilo                   | (5-dimetilamino-2-metoxi-fenilo)- |
| 275 (3-dimetilamino-fenilo)-          | (4-metil-fenilo)-                 |
| 276 (3,5-bis-dimetilamino-fenilo)-    | (4-metil-fenilo)-                 |
| 277 (3-dimetilamino-4-metoxi-fenilo)- | (4-metil-fenilo)-                 |
| 278 (1-metil-piperidin-4-ilo)-        | (4-metil-fenilo)-                 |
| 279 (1-metil-piperidin-3-ilo)-        | (4-metil-fenilo)-                 |
| 280 (4-dimetilamino-ciclohexilo)-     | (4-metil-fenilo)-                 |

Compuestos preferidos de la Tabla 10, los cuales pueden ser hechos de acuerdo con los métodos sintéticos resumidos en los esquemas A, B, C, D, H y J, son dados mediante la fórmula:

5



en donde  $R^5$ -Y- es seleccionado entre los grupos formados por:

Tabla 10

Ej  $R^5$  -Y-

281 (3-hidroxi-isoxazol-5-ilo)-

(5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-

282 metilo-

283 (3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil)-metilo-

284 (2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-metilo-

285 (2H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil)-metilo-

286 Trifluorometanesulfonilamino-

Los compuestos preferidos que siguen son hechos de acuerdo con el

10 Esquema A, según se describió en el Método 2:

Ácido 2-benzofuran-3-3-il-3-[1-(4-metoxifenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico; y

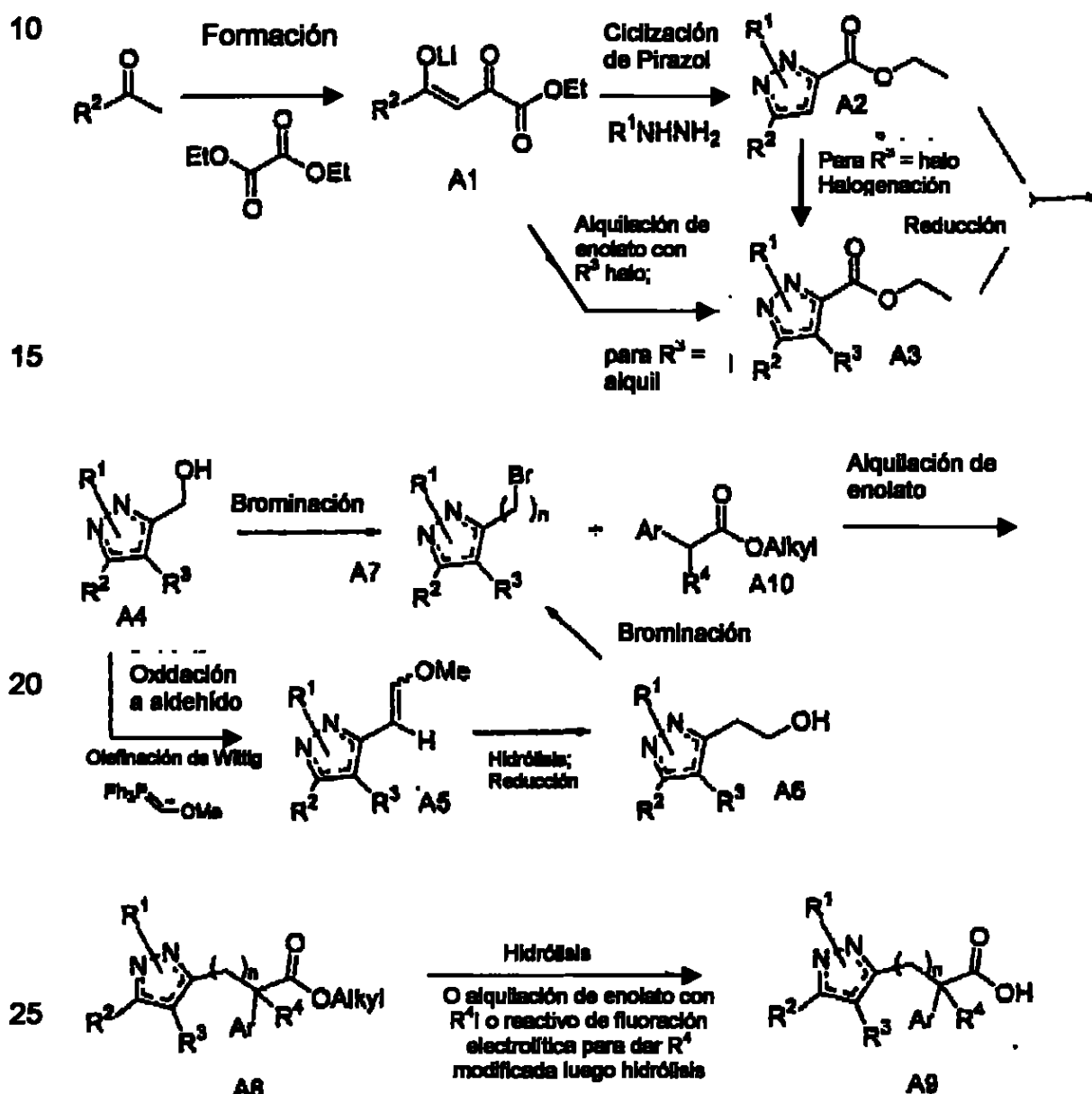
Ácido 2-benzofuran-3-3-il-3-[5-(4-clorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico.

15 Los compuestos según se describieron anteriormente pueden ser preparados de acuerdo con los procesos dentro de la experiencia en la

materia y/o los cuáles son descritos en los esquemas y Ejemplos que siguen. Para obtener aquí los diferentes compuestos, pueden ser empleados materiales de partida los cuáles contienen los sustituyentes finales deseados aunque el Esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado.

- 5 Alternativamente, puede ser necesario emplear, en lugar del sustituyente deseado final, un grupo adecuado el cual puede ser llevado a través del esquema de reacción y reemplazado según sea adecuado con el sustituyente deseado.

### ESQUEMA A



Haciendo referencia al esquema A, se exponen las siguientes notas y adiciones. A1 es aislado de preferencia como una sal de fenol. Además del litio, las sales de sodio y de potasio también pueden ser utilizadas. A2 es formado en ambos regioisómeros predominando el 1-5-diarilpirazol.

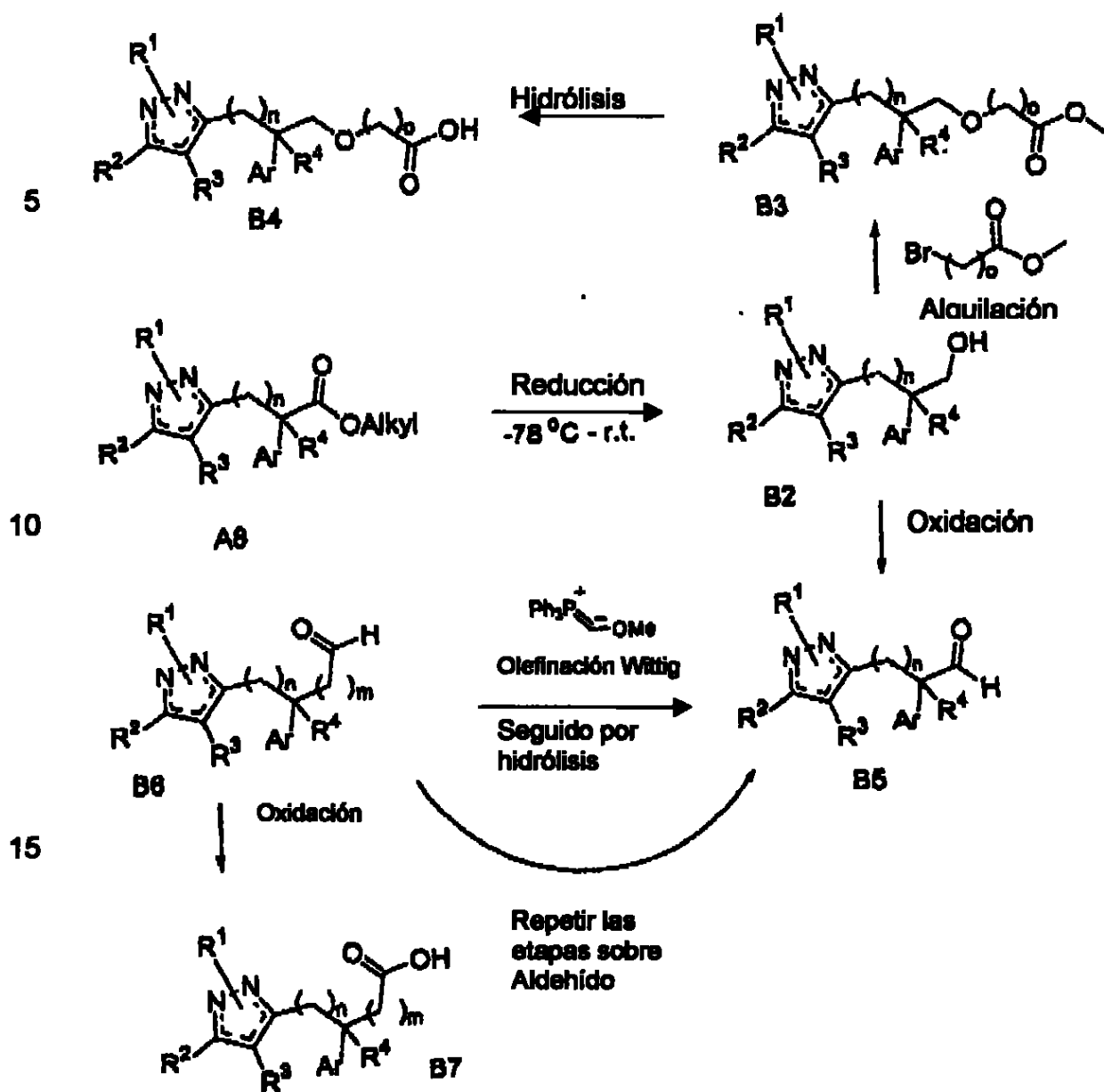
- 5 Regioisómeros A2 pueden ser separados y llevados individualmente hacia delante. La reducción a A4 puede ser efectuada con un número de agentes reductores que incluye DIBAL-H y LAH. La brominación ya sea desde A4 o A6 hacia A7 puede ser llevada a cabo con diferentes agentes que incluyen  $\text{PBr}_3$  o  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ . El ciclo de A4 a A6 puede ser repetido según se
- 10 considere conveniente para radiaciones de cadena prolongada (para  $n > 1$ ) de A7. La alquilación de enolato hasta A8 puede ser llevada a cabo con  $\text{R}^4$  como hidrógeno o alquilo. Cuando  $\text{R}^4$  es hidrógeno en A8,  $\text{R}^4$  como alquilo o halógeno puede ser obtenido en A9 mediante alquilación de enolato o fluoración electrofílica.

15

20

25

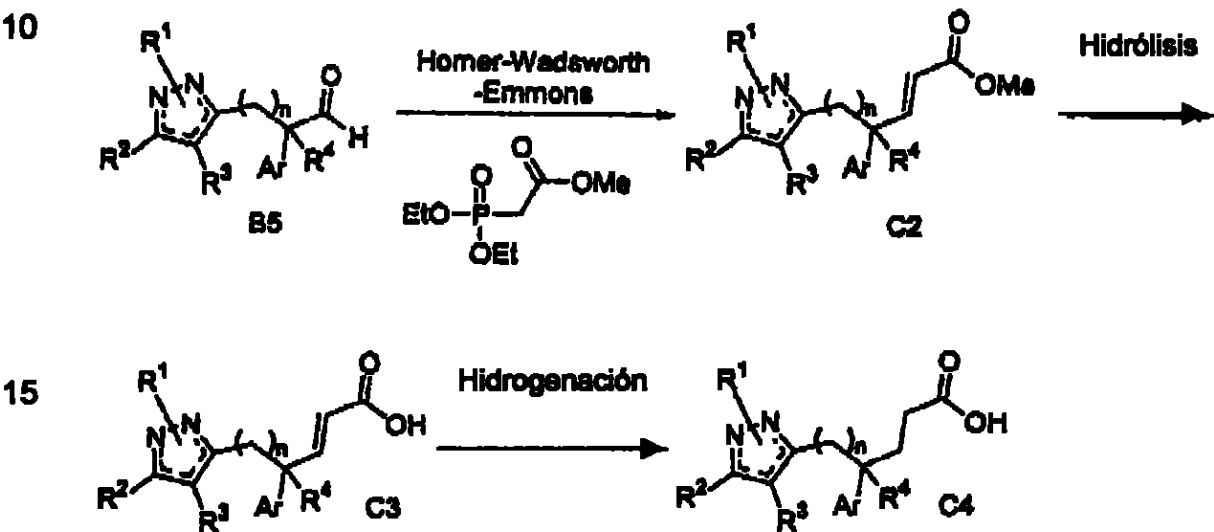
## ESQUEMA B



Haciendo referencia al esquema B, se exponen las siguientes notas y adiciones. La reducción a B2 puede ser efectuada con un número de agentes reductores que incluyen DIBAL-H y LAH. La porción éster del haluro de alquilo en la formación de B3 puede ser reemplazada con una amida para producir  $R^5$  alterno. La reacción de oxidación que produce B5 puede ser

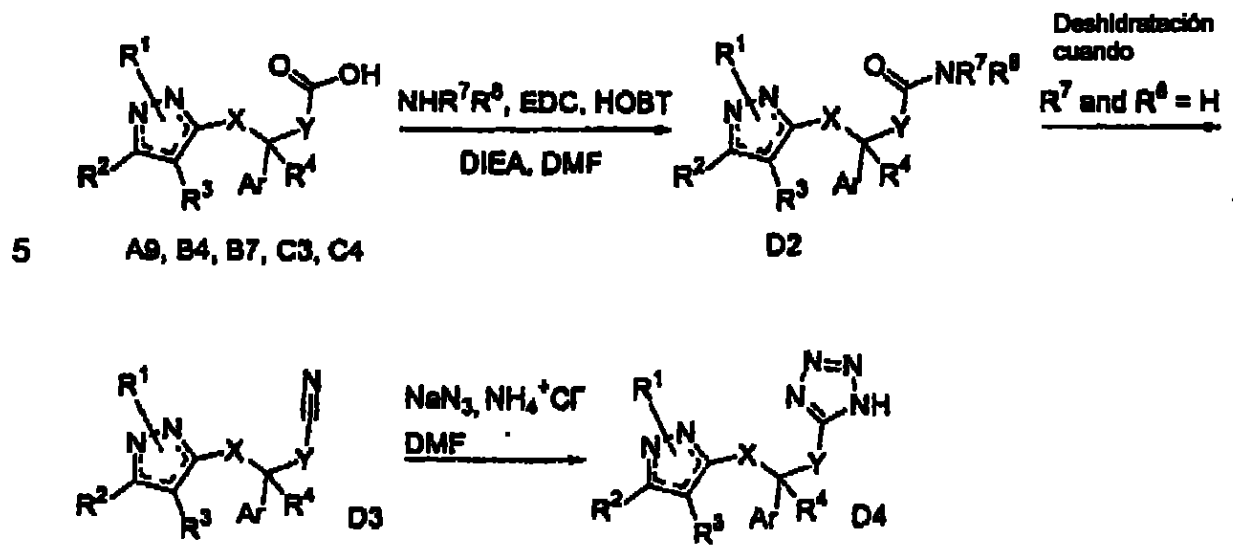
llevada a cabo utilizando condiciones Swern o Dess-Martin. El valor de  $m > 1$  puede ser obtenido repitiendo la olefinación Wittig sobre B6 seguida de hidrólisis. Un éster de b7 puede ser sustituido por A8 y un análogo B7 puede ser producido teniendo  $m > 1$ . La reacción de oxidación que produce B7 puede ser llevada a cabo utilizando  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{NaOCl}$ , o reactivo de Jones.

ESQUEMA C



Haciendo referencia al esquema C, se exponen las notas y adiciones siguientes. C3 o C4 pueden ser convertidos a un aldehído mediante reducción al alcohol seguida por oxidación análoga a B5 y la reacción de Homer-Wadsworth-Emmons repetida seguida por hidrólisis para producir un C3 o C4 prolongado. B5 puede ser reemplazado con B6 para producir variaciones prolongadas de cadena.

ESQUEMA D



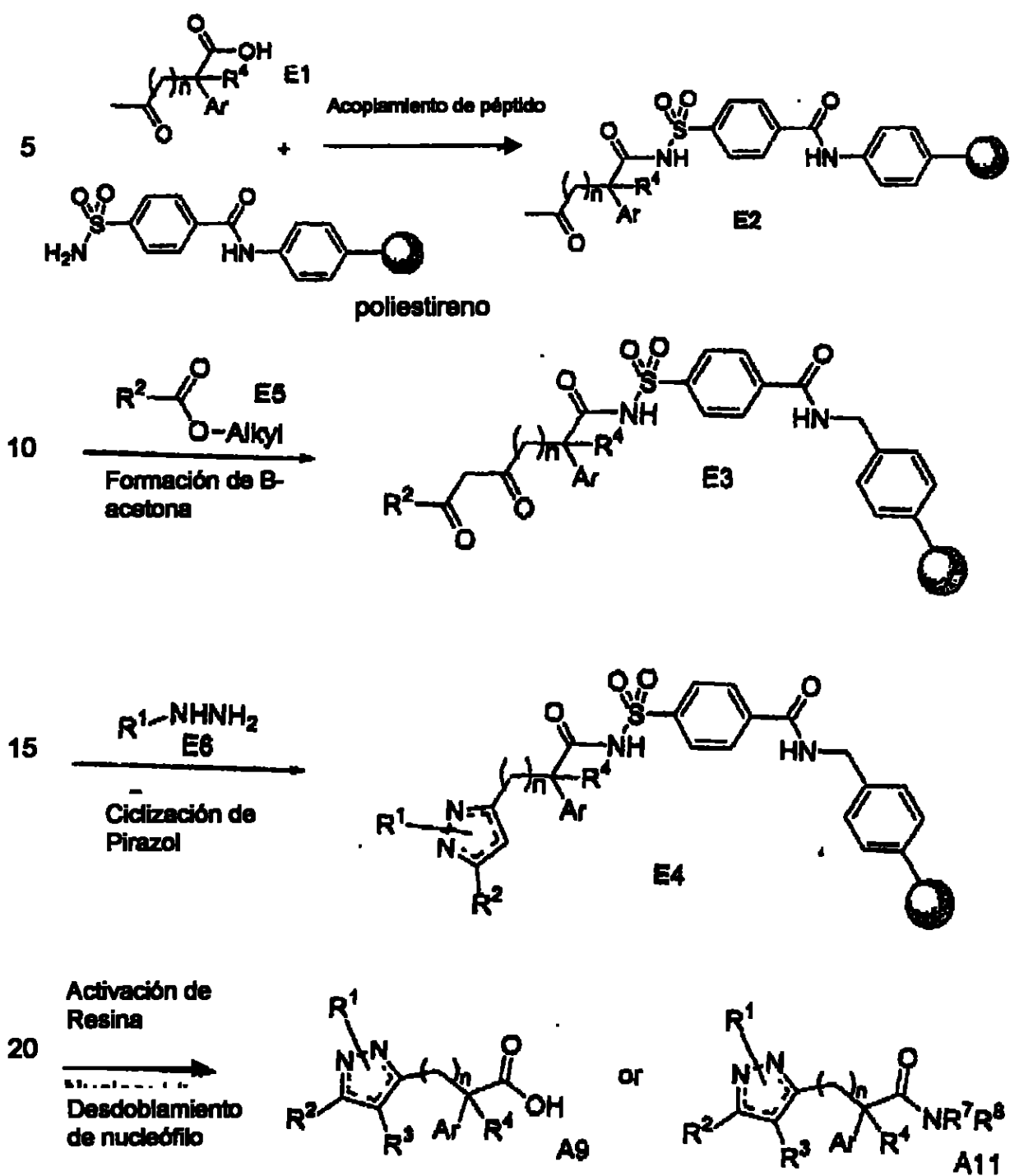
10

Haciendo referencia al esquema D, se exponen las notas y adiciones siguientes. Según se muestra, cualesquiera de los ácidos, A9, B4, B7, C3 o C4 pueden ser empleados como un material de partida. Alternativamente, los ésteres A8, B3 y C2 también podrían ser utilizados en donde  $Me_3Al$  es utilizado como un ácido de Lewis con  $NHR^7R^8$ . La deshidratación con TFAA seguida por cristalización del ciano con  $NaN_3$  produjo el tetrazol D4 deseado.

20

25

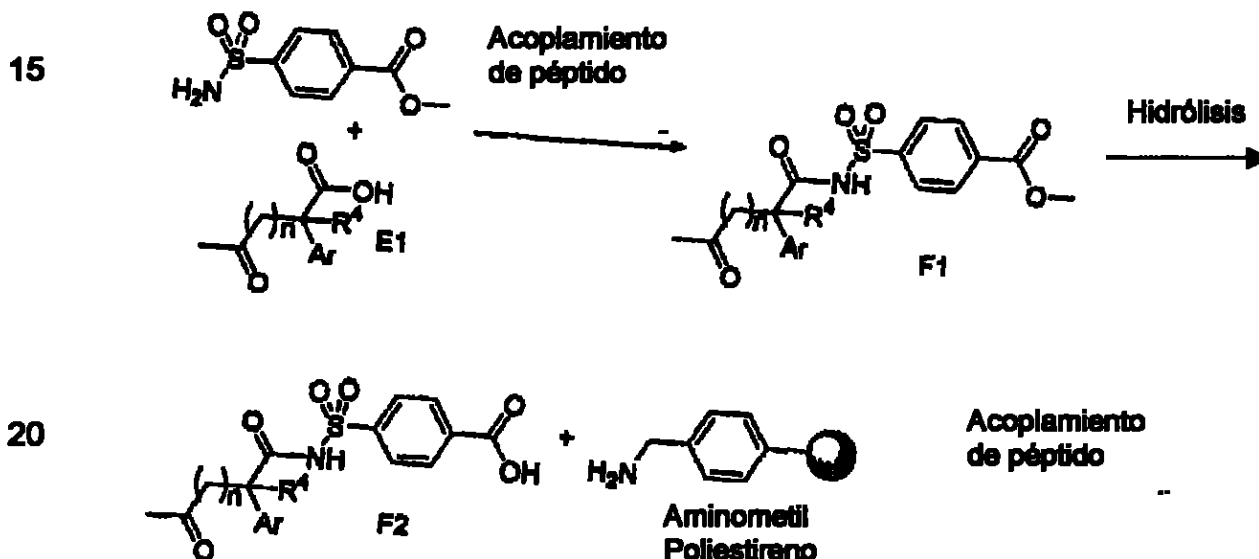
# ESQUEMA E

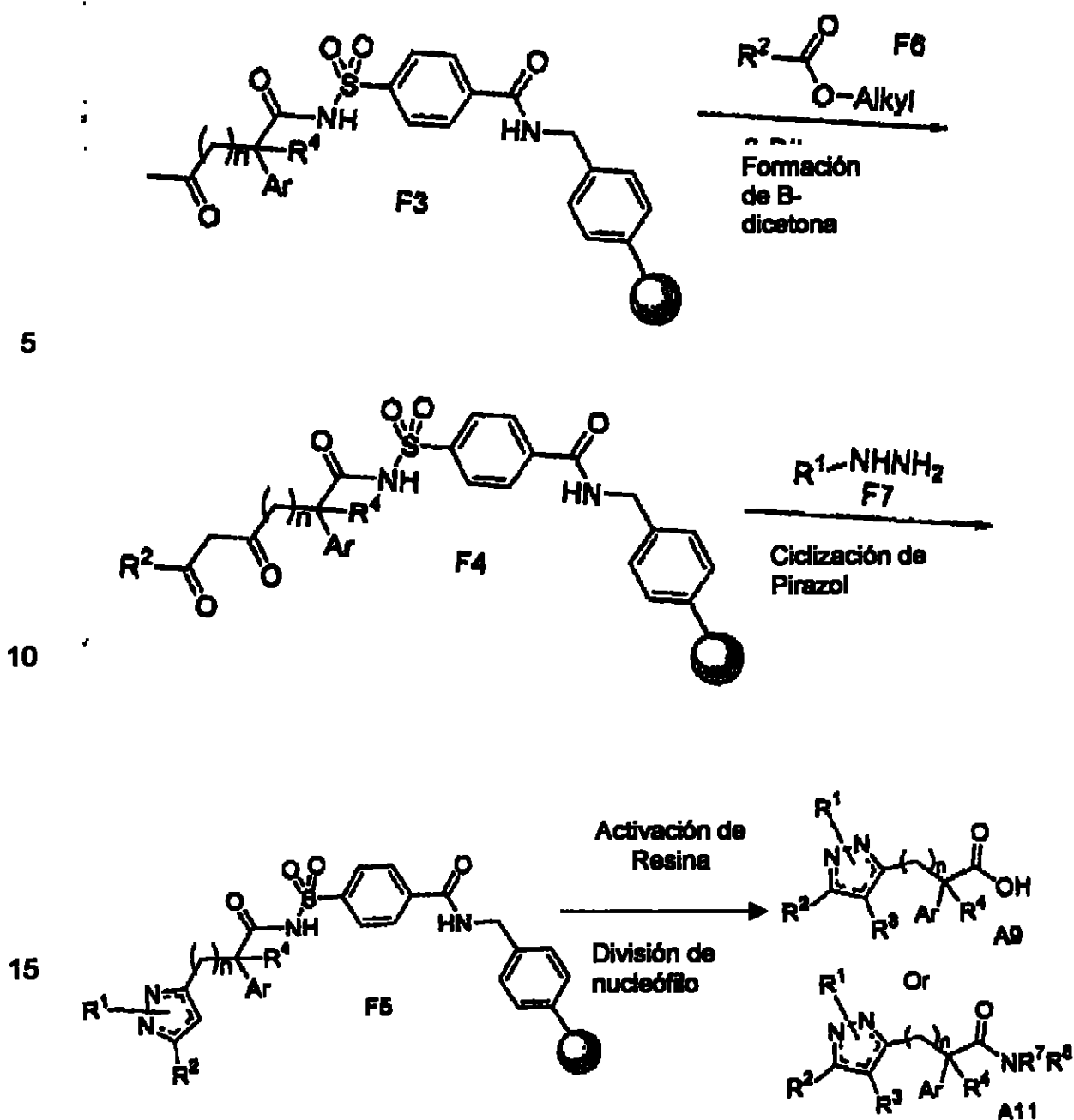


Haciendo referencia al esquema E, se exponen las notas y adiciones  
 25 siguientes. En la manufactura del material de partida E1, se condensa un

éster de ácido aril acético tal como A10 con haluro alquilico olefínico terminal apropiado seguido por oxidación de Wacker para dar el éster de la metilcetona E1. La hidrólisis dará la metilcetona E1. El acoplamiento de ácido E1 es a la resina de retén de seguridad se kenner. La condensación con E5 produce E3 que es luego ciclizado con la hidracina apropiada para dar el pirazol deseado como una mezcla de regioisómeros. La activación de la resina con  $\text{TMSCH}_2\text{N}_2$  seguida por desdoblamiento con hidróxido produce ácido A9. Alternativamente, la resina de sulfonamida activada puede ser dividida con nucleófilos de amina para proveer amidas A11. El esquema E sigue un proceso similar al expuesto en Organic letters, Vol.2, 2000, páginas 2789 a 2792.

## ESQUEMA F

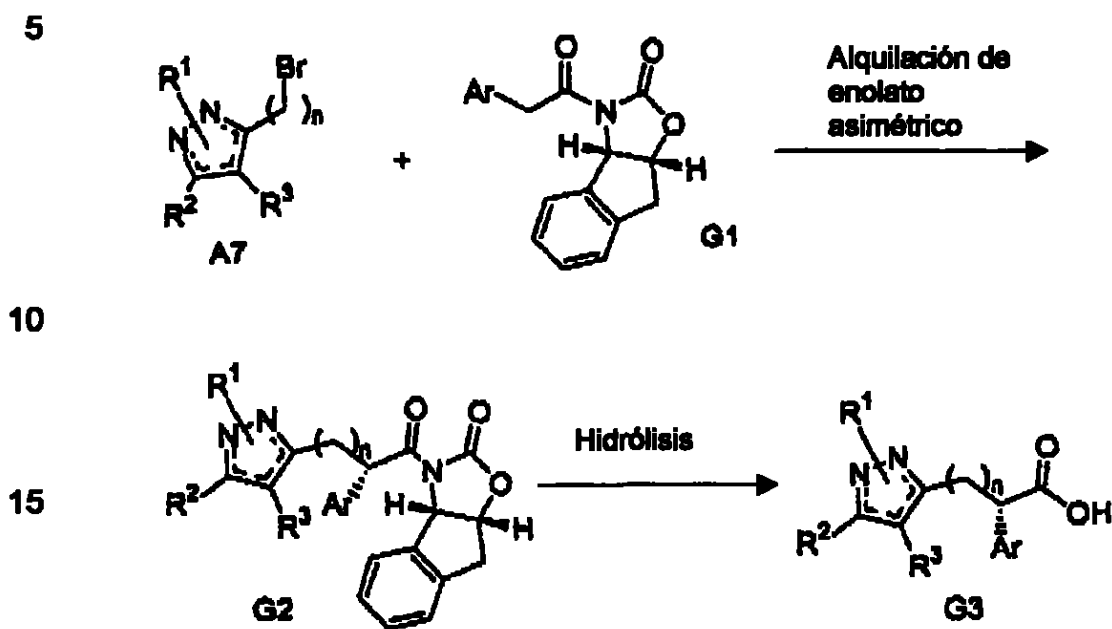




Haciendo referencia al esquema F, se exponen las notas y adiciones  
 20 siguientes. En esta estrategia la sulfonamida es formada en solución antes  
 de unión a la resina, para facilitar cuantificación de carga de resina. El ácido  
 F2 es luego acoplado al soporte macroporoso de aminometil poliestireno.  
 Acoplamiento subsiguiente de péptido a la resina produce F3 el cual es  
 similar a E2. El Esquema F avanza desde F3 hasta A9 en una forma análoga

al esquema E. La resina macroporosa se encarga de manejo conveniente en una síntesis paralela puesto que no requiere tumefacción.

### ESQUEMA G

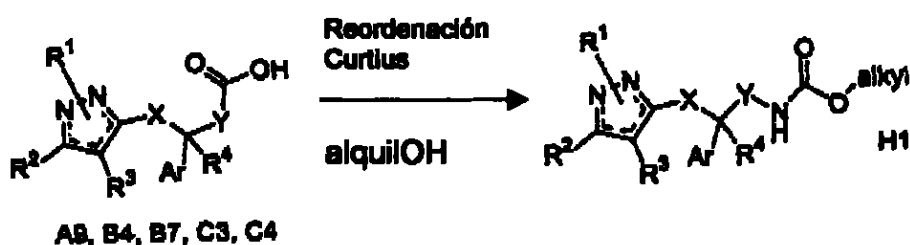


Haciendo referencia al Esquema G, se exponen las notas y adiciones siguientes. Utilizando el auxiliar de quiral apropiado unido al enolato de G1 derivado de ácido Ar-acético la alquilación suministra la estereoquímica deseada a cerca del nuevo estereocentro en G2. Alternativamente, el enantiómero opuesto del representado puede ser sintetizado utilizando el enantiómero apropiado del auxiliar. Además, otros auxiliares de quiral tales como la valina y oxazolidinonas derivadas de fenilalanina de Evans también pueden ser utilizados. El bromo de A7 puede ser reemplazado con otros grupos adecuados de residuos que incluyen Cl, I, tosilato y mesilato. Según se representa, G3 es la configuración (S) cuando R<sup>4</sup> es H y se usa el quiral auxiliar. Para R<sup>4</sup> otros distintos a H y para otros auxiliares quirales la

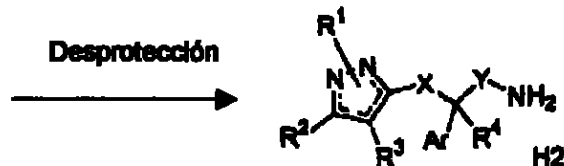
configuración puede cambiar. Las personas con experiencia en la materia entenderán modificaciones al Esquema G que pueden ser utilizadas para producir diferentes  $R^4$  en diferentes configuraciones.

5

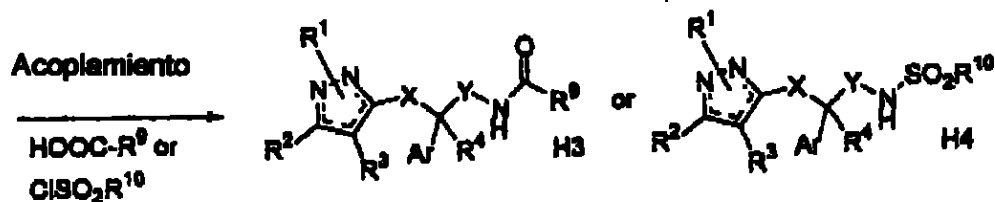
## ESQUEMA H



10



15

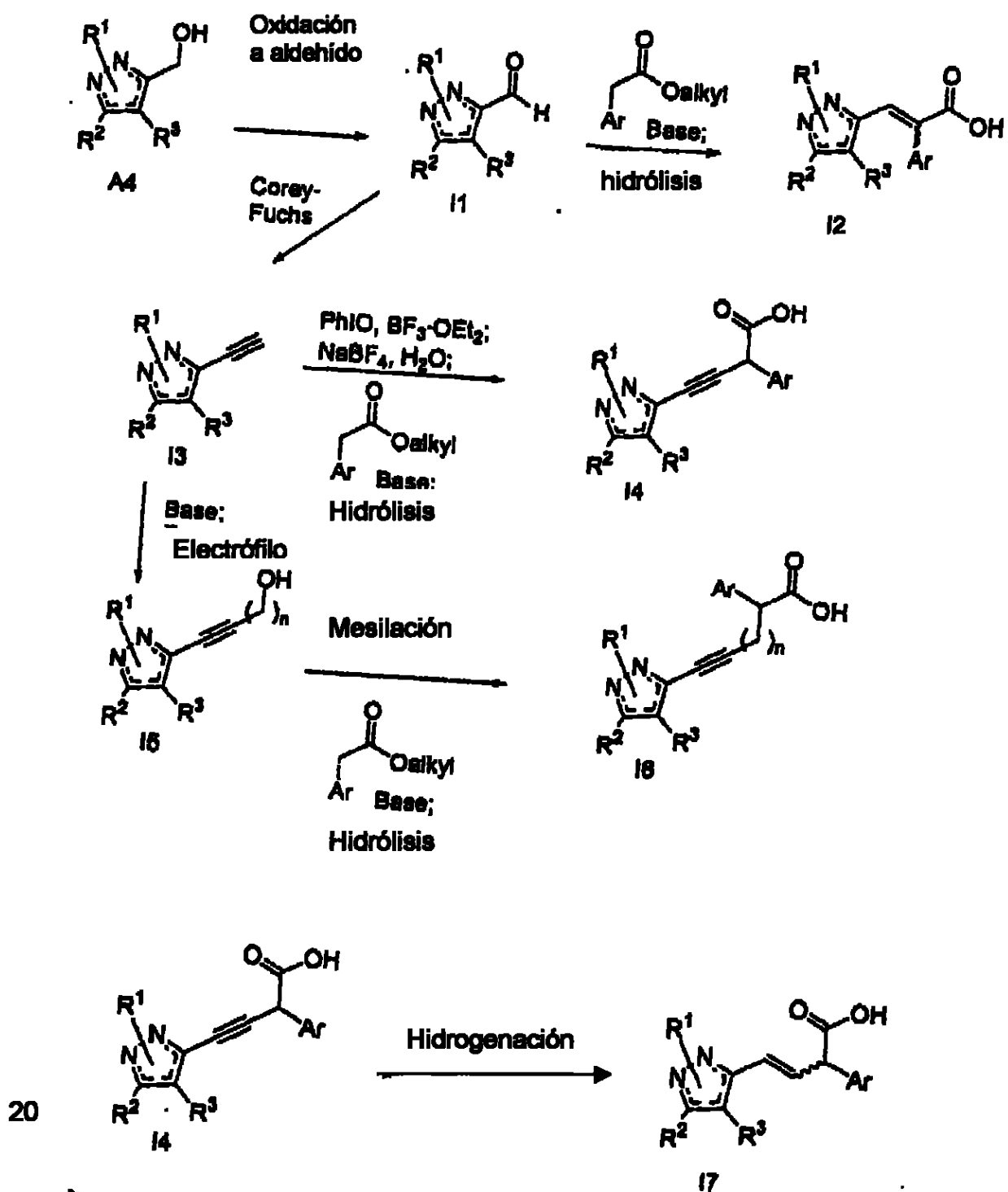


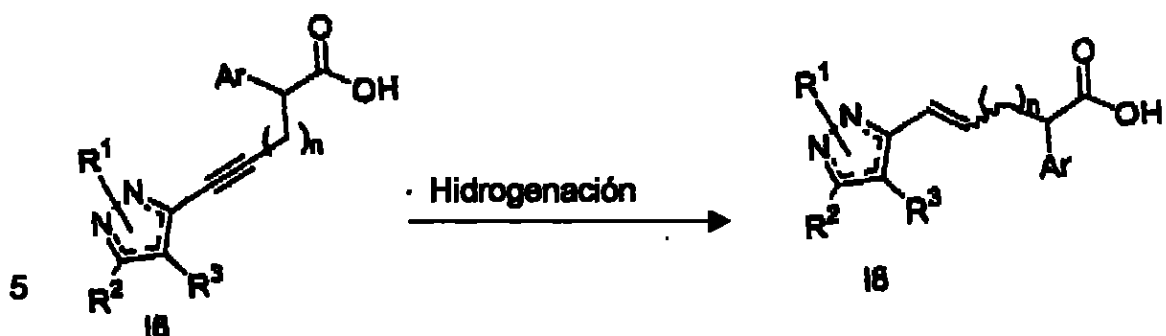
Haciendo referencia al Esquema H, se exponen allí las notas y adiciones siguientes. El rearrreglo de Curtis seguido por desprotección y acoplamiento produce los compuestos H3 o H4. Para obtener R<sup>9</sup> como -O-

alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, se trata H2 con un isocianato alquílico. Ya sea de H3 o de H4 puede ser N-alquilado utilizando una base y un electrófilo apropiados. Uno cualquiera de los ácidos, incluyendo A9, B4, B7, C3 y C4 puede ser utilizado como un material de partida.

25

## ESQUEMA I





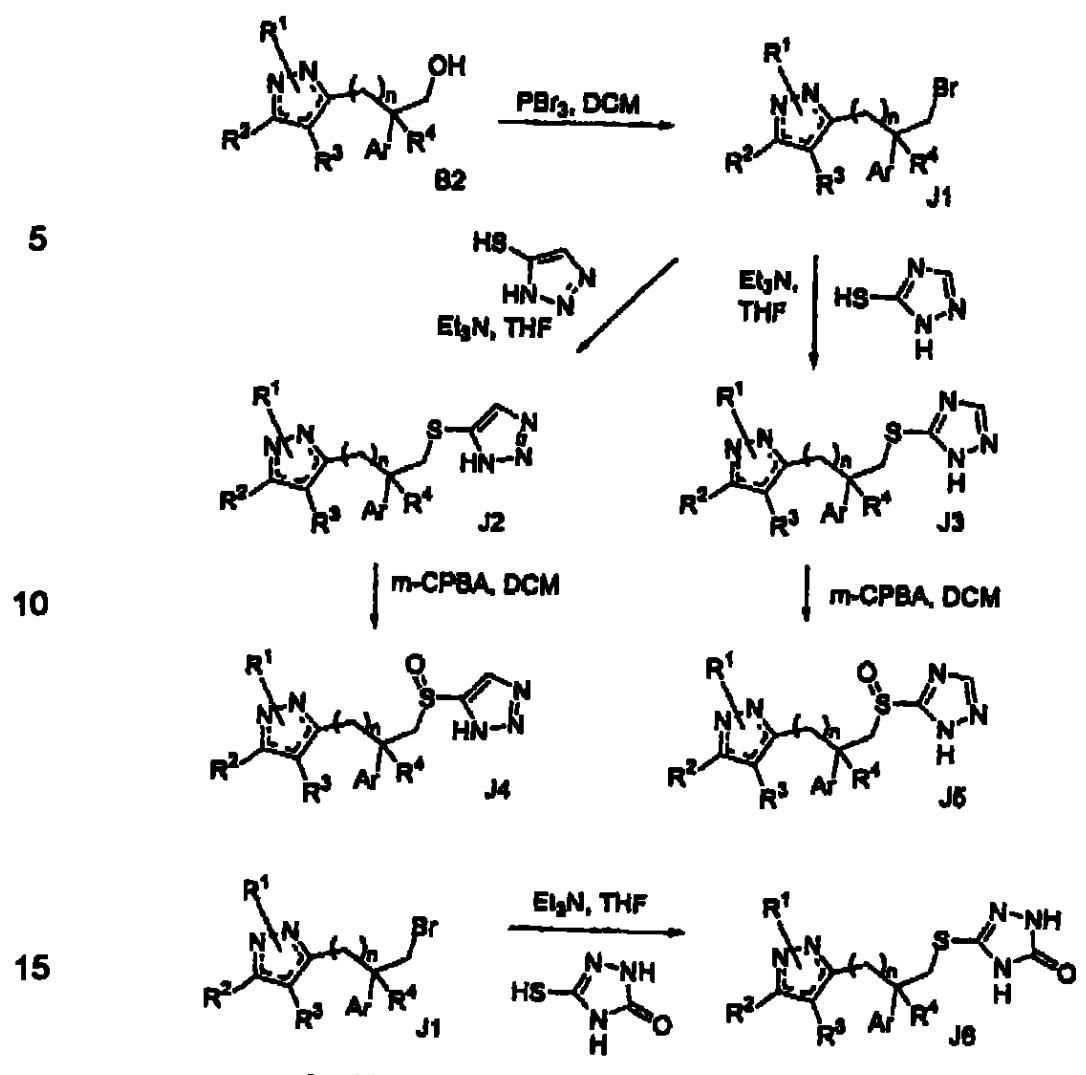
Haciendo referencia al Esquema I, se exponen las notas y adiciones siguientes. La oxidación del alcohol A4 produce el aldehído I1 el cual puede ser condensado con un éster de ácido acético Ar para dar la olefina I2.

10 Alternativamente, se puede convertir el aldehído I1 en un acetileno mediante una homologación deCore-Fuchs seguida por eliminación para dar I3. Reactivo de Seyferth-Gilbert y reactivos relacionados pueden también ser utilizados para generar el alquileo. Formación de yodonio acetilénico seguido por adición de un enolato de un éster de ácido Ar-acético puede

15 producir acetilenos tales como I4 (Similar al proceso expuesto en J. Chem.Soc., Chem. Común., Vol.2, 1990, páginas 118-9). También, se puede condensar el acetiluro de I3 con electrófilos tales como formaldehído y óxido de etileno para producir alcoholes de cadena prolongada como I5. Convirtiendo el alcohol a un grupo de residuos como mesilato, tosilato o un

20 halógeno seguido por adición de un enolato de un éster de ácido Ar-acético se puede producir acetileno tal como I6. Además, se puede hidrogenar tanto I4 como I6 con catalizadores de paladio para producir olefinas tales como I7 y I8.

ESQUEMA J



Haciendo referencia al Esquema J, se exponen las notas y adiciones siguientes. B2 puede ser convertido en el bromuro de alquilo J1 el cual puede ser desplazado con varios desplazamientos de ácido ligado a tior para producir compuestos tales como J2, J3 y J6. Adicionalmente, el azufre puede ser oxidado selectivamente hasta los compuestos de sulfinilo con un oxidante tal como m-CPBA para producir J4 y J5.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en composiciones farmacéuticas para tratar a pacientes (humanos y otros mamíferos) con desórdenes que implican la acción del receptor CCK-1. Como moduladores de receptor CCK-1 los compuestos pueden ser divididos en los compuestos que son agonistas puros o parciales y compuestos que son antagonistas. En donde el compuesto es un antagonista receptor de CCK-1, este puede ser utilizado en el tratamiento de dolor, dependencia de drogas, ansiedad, ataque de pánico, esquizofrenia, desorden pancreático, desorden secretorio, desórdenes de movilidad, enfermedad funcional de intestinos, cólico biliar, anorexia y cáncer. En donde el compuesto es un agonista receptor de CCK-1, este puede ser utilizado en el tratamiento de obesidad, hipervigilancia y cálculos biliares.

La ruta preferida es la administración oral, no obstante los compuestos pueden ser administrados mediante impulsión intravenosa o administración tópica. Las dosis orales varían desde aproximadamente 0,05 hasta 100 mg/kg, diariamente, tomadas en 1-4 dosis separadas. Algunos compuestos de la invención pueden ser dosificados oralmente en el intervalo de aproximadamente 0,05 hasta alrededor de 50 mg/kg diariamente, mientras que otros pueden ser dosificados a 0,05 hasta alrededor de 20 mg/kg diariamente. Las dosis de infusión pueden variar desde aproximadamente 1,0 hasta  $1,0 \times 10^4$   $\mu\text{g/kg/min}$  de inhibidor, mezclado con un portador farmacéutico durante un período que varía desde varios minutos hasta varios días. Para administración tópica, los compuestos de la presente invención I pueden ser mezclados con un portador farmacéutico a una

concentración aproximadamente de 0,1 hasta alrededor de 10% de droga a vehículo.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser preparadas utilizando  
5 excipientes y técnicas de mezcla farmacéutica convencionales. Formas de  
dosificación oral pueden ser elixires, jarabes, cápsulas, tabletas y similares.  
En donde el portador sólido típico es una sustancia inerte tal como lactosa,  
almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de calcio,  
manitol y similares; y excipientes orales líquidos típicos incluyen etanol,  
10 glicerol, agua y similares. Todos los excipientes pueden ser mezclados  
según se requiera con desintegrantes, diluyentes, agentes granulantes,  
lubricantes, aglomerante y similares utilizando técnicas convencionales  
conocidas por aquellos que tiene experiencia en la materia de preparar  
formas de dosificación. Formas de dosificación parenteral pueden ser  
15 preparadas utilizando agua u otro portador estéril.

#### EJEMPLOS

Protocolo para HPLC de fase inversa (Método A);

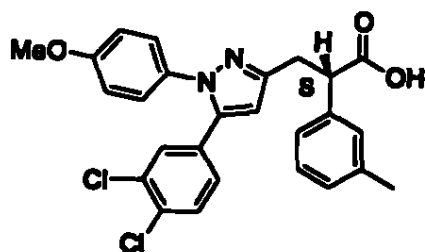
Fabricado por Agilent HPLC 1100;

20 Columna: Zorbax Eclipse XDB-C8, 5  $\mu$ m, 4,6 x 150 mm;

Régimen de flujo: 0,75 mL/min;  $\lambda$  = 220 & 254 nm;

Gradiente (Acetonitrilo/Agua):

- |    |         |                              |
|----|---------|------------------------------|
| 1) | 0,0 min | 1% de Acetonitrilo           |
| 2) | 8,0 min | 99% de Acetonitrilo          |
| 25 | 3)      | 12,0 min 99% de Acetonitrilo |



5

**H.Ácido (S)-3-[5-(3,4 -dicloro - fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil)- 1H -**  
**pirazol - 3 - il]-2-m-tolil - propiónico**

A una solución agitada de (2S, 3aS, 8aR)-3- {3-[5-(3,4-diclorofenil)-1-(4-  
 10 metoxifenil) - 1-H-pirazol - 3 -il] - 2 -m - tolil - propionil}-3,3a,8,8a-  
 tetrahidro-indeno[1,2-d]oxazol-2-ona (20.7 g 0.0323 mol) en THF (230 mL) y  
 H<sub>2</sub>O (45 mL) a 0°C se adicionaron 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (15.0 mL, 0.147 mol ) seguido  
 por LiOH hidrato (2.75 g, 0.0655 mol) en H<sub>2</sub>O (15 mL). La mezcla de  
 reacción se llevo a temperatura ambiente y se agitó por 90 min. La mezcla  
 15 se enfrió hasta 0°C y luego se lavó con 1.5 N Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL) manteniendo  
 un pH de 9-10. La mezcla se concentro hasta ¼ en volumen, luego se trato  
 con H<sub>2</sub>O (200 mL) y acidificó a un pH de 1-2 utilizando 3N HCl. La capa  
 acuosa se lavo con EtOAc (3 X 100 mL). Las capas orgánicas combinadas  
 se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas y concentradas hasta ¼ de volumen. Los  
 20 cristales sólidos que se obtuvieron durante la noche, se filtraron y lavaron  
 con 1:1 hexano /EtOAc frio. El auxiliar quiral se recupero con un 66% de  
 obtención (3.72 G). El filtrado se purificó con una cromatografía flash (7:3  
 hexano/EtOAc con 0.3% MeOH) para obtener 12.7 g (81.5 %) de (S)-3-[5-  
 (3,4 -dicloro - fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil)- 1H - pirazol - 3 - il]-2-m-tolil -  
 25 ácido propiónico como un aceite naranja. HPLC : R<sub>t</sub> = 10.44 (Método E). MS

(ES+): masa calculada para  $C_{26}H_{22}Cl_2N_3$ , 481.37; m/z encontrada 503.2 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.12 - 7.31 (m, 9H), 6.90 (dd, J=6.3, 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.07 - 4.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (dd, J= 9.3, 5.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=9.1, 5.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

5

**l.(S)-Sodio; 3-[3,4 - dicloro-fenil] - 1 - (4-metoxi - fenil)-1H-pirazol - 3 - il]-2m-tolil-propionato.**

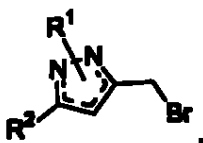
A una solución agitada de (S)-3-[5-(3,4 -dicloro - fenil) - 1 - (4 - metoxi -  
 10 fenil)- 1H - pirazol - 3 - il]-2-m-tolil - ácido propiónico (12.7 g, 0.0264 mol) en THF (125 mL) se añadió una solución acuosa de NaOH (1.05 g. 0.0264 mol in H<sub>2</sub>O, 10 mL) a 0°C. La mezcla se agito por 30 min. a 0°C y luego se concentro hasta un aceite bajo presión reducida utilizando un evaporador rotatorio (25 -30 °C). El aceite se diluyo en THF (150 mL), enfriado en un  
 15 baño de hielo y se adicionaron CH<sub>3</sub>CN (50 mL) hasta que se obtuvo un precipitado. La suspensión se agitó por 2 h, se filtró y luego se lavó con CH<sub>3</sub>CN para obtener 10.9 g (67%) de la solución nombrada, como un sólido blanco. HPLC : R<sub>f</sub> = 7.10 (Método F). HRMS: masa exacta de [M+H]<sup>+</sup>.calculada para  $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3$ , 481,1086; m/z encontrada, 481.1079  
 20 M:P 295.5-297.5°C. Anal Calcd para  $C_{25}H_{18}Cl_2N_2NaO_3$ ; C, 61.49; H, 3.72; N, 5.74. Encontrado: C, 61.98; H, 4.14; N, 5.43. Rotación Óptica [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup><sub>589</sub>+58.8°(c=0.1,EtOH). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O); 6.90— 6.93 (m,2H) 6.77 (t, J = 7.3 Hz. 1H) 6.61 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6.38 (t, J= 8.6 Hz ,4H), 6.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.46 (s,1H), 3.55 - 3.63 (m, 1H), 3.22 (s,3H), 3.06 -3.18 (m, 2H). 1,81 (s, 3H), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz. DMSO- d<sub>6</sub>):

25

175.3, 157.9, 152.5, 143.6, 139.2, 135.7, 132.1, 130.7, 130.5, 130.1, 130.0,  
129.2, 128.0, 127.7, 126.9, 125.1, 125.4, 124.5, 113.7, 107.0. 54.9. 54.5  
32.6. 20.6 ppm.

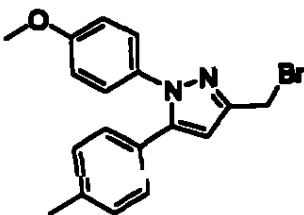
## 5 Método 1

Síntesis de 3-Bromometil -1 ,5-diaril-1 H-pirazols (Bromuro de pirazol)



10

Tales como



15

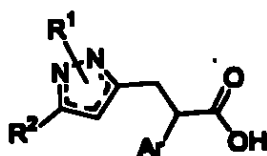
### 3-Bromometil-1- (4-metoxi-fenil)-5-p-tolil - 1H -pirazol

Una solución de tribromuro de fósforo (9.31 g, 34.5 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (186 mL) se adiciono gota a gota a una solución agitada de [1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil - 1H-pirazol-3-il ]- metanol (7.80 g 28.5 mmol; preparada de forma análoga al procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 1) en 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó por otras 18 h a temperatura ambiente y después la mezcla fue neutralizada por adición de 40% NaOH con enfriamiento en un baño de hielo. La capa orgánica fue separada y  
25 secada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el solvente fue retirado bajo presión reducida. El

residuo se purifico por cromatografía de sílica gel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) obteniéndose 8.09 g (86%) de 3-Bromometil-1- (4-metoxi-fenil)-5-p-tolil – 1H –pirazol. HPLC:  $R_f = 10.38$ . (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$  356.05: m/z encontrada 357.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.42 (s, 4H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.69 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.97 (s, 1H), 2.49 (s, 3H).

## Método 2

Método General para la Síntesis de ácidos 3- (1,5 – diaril-1H-pirazol-3il)-2-  
10 aril- propiónicos (A9)



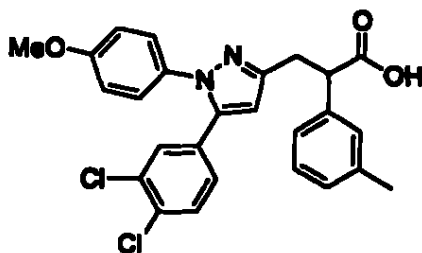
15

Esquema A. En cada uno de los ocho tubos de ensayo de 10 mL, se suspende 60% NaOH en aceite mineral (18 mg, 0.45 mmol) en 5 mL de N,N – dimetilformamida (DMF) a 0°C bajo  $\text{N}_2$ . Luego, en cada uno de los tubos de ensayo, se adicionaron un ester único de ácido fenil acético (A10) y luego  
20 se agitaron las mezclas de reacción por 1 h. Porciones iguales de la primera de tales mezclas se adicionaron dentro de seis vasijas de la primera fila de un bloque Robbins de seis vasijas bajo  $\text{N}_2$ , y porciones iguales de la siguiente mezcla se adicionan dentro de las seis vasijas de la segunda fila, y así sucesivamente, hasta que las ocho mezclas de reacción fueron vertidas  
25 y todas las cuarenta y ocho vasijas fueron cargadas. Luego, 0.15 mmol de

uno de seis diferentes bromuros de pirazols (A7, preparado análogamente al procedimiento descrito en el Método 1) en 0.5 mL DMF se cargaron dentro de cada uno de las ocho vasijas de la primera de las seis columnas ortogonales del bloque, y 0.15 mmol de un segundo bromuro de pirazol en 0.5 mL DMF se cargaron dentro de cada uno de las ocho vasijas de la segunda columna del bloque y así sucesivamente, obteniéndose una matriz de cuarenta y ocho reacciones únicas. Luego de que el bloque fue agitado por 18 horas a temperatura ambiente, se adicionaron a cada vasija 0.3 mL de 2M de LiOH acuoso, y el bloque luego se agito por otras 18 h a temperatura ambiente. La solución se drenó dentro de 48 vasijas de un plato de colección microtiter Beckman, y el solvente se retiró bajo presión reducida. Cada residuo se disolvió en 1.5 mL de DMF y se purificó en un sistema Gilson 215 prep-HPLC (Método G; recuperación de 12-34 mg de los productos, 16 – 44% producción, aislado como sales TFA).

15

## Ejemplo 2



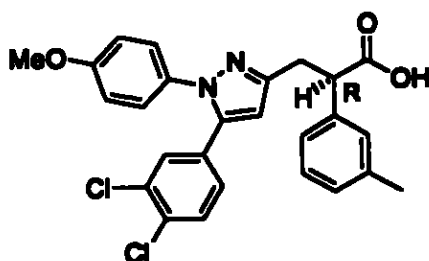
20

Acido 3- [5-(3,4 -dicloro - fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil)- 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m-tolil- propiónico.

El compuesto nombrado se preparo por el Método 2:HPLC:  $R_f$  =10.46 (Método A),  $R_f$  = 4.81, 7.95 (Método C). MS (ES+): masa calculada para  $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3$  ,480.10; m/z encontrada 481.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz  $CDCl_3$ ): 7.31-7.28 (m, 2H), 7.22 (d,  $J$ = 7.6 Hz, 1H). 7:21 – 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m,3H), 6.89 (dd,  $J$ = 5.3, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d.  $J$ =8.5 Hz, 2H), 6.22 (s. 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.52 (dd,  $J$  = 14.4, 9.1 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$ =10.1, 5.3 Hz 1H), 2.01 (s, 3H).

### Ejemplo 3

10



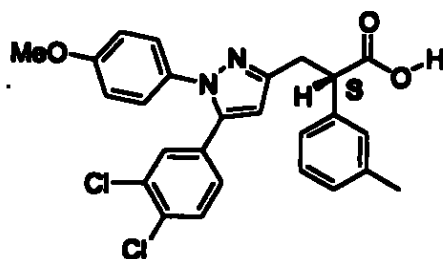
ácido (R)- 3- [5-(3,4 -dicloro - fenil) - 1 - 4 - (metoxi - fenil)- 1H - pirazol - 3 - il ] - 2 -m-tolil- propiónico.

15

El racemato (Ejemplo 2) se preparo por el Método 2, y el compuesto nombrado se separo por una semi - preparación HPLC (Método D). HPLC:  $R_f$  = 10.44 (Método A),  $R_f$  = 4.81 (Método C). MS (ES+): masa calculada para  $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3$  , 480.10; m/z encontrada 481.1  $[M+H]^+$ . Rotación Óptica  $[\alpha]_{589}^{20}$  -91.0 (c=0.1, EtOH).  $^1H$  NMR (400 MHz  $CDCl_3$ ): 7.31 (t,  $J$  = 2.2 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.89 (dd,  $J$ =8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.87 – 6.84 (m,2H), 6.22 (s, 1H), 4.10 (dd,  $J$ =9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (dd,  $J$ = 15.0, 9.7 Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J$ = 15.2, 5.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)

25

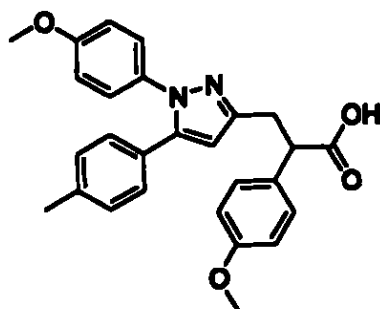
## Ejemplo 4



ácido (S)- 3- [5-(3,4 -dicloro - fenil) - 1 - 4 - (metoxi - fenil)- 1H - pirazol - 3 - il ] - 2 -m-tolil- propiónico.

- 10 El racemato del Ejemplo 2 se preparo por el Método 2, y el compuesto nombrado se separo por una semi - preparación HPLC (Método D). HPLC:  $R_f = 10.44$  (Método A),  $R_f = 7.95$  (Método C). MS (ES+): masa calculada para  $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3$  , 480.10; m/z encontrada 481.1 [ M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>H NMR (400 MHz  $CDCl_3$ ): 7.31 (t, J = 2.2 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.89 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.10 (dd, J=9.2, 6.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (dd, J= 15.0, 9.7 Hz, 1H), 3.11 (dd, J= 15.2, 5.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)

## Ejemplo 5

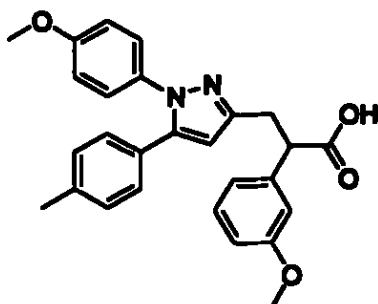


**ácido 2-(4-metoxi – fenil)- 3 - [1-(4-metoxil-fenil)-5-p-tolil – 1H-pirazol – 3 - il]- propiónico**

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC:  $R_f = 9.51$   
 5 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{26}N_2O_4$ , 442.21; m/z encontrada 443.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.07-7.04 (m, 4H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.50 (dd, J=15.0, 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

10

**Ejemplo 6**



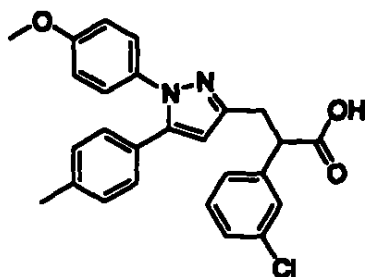
15

**ácido 2-(3-metoxi – fenil)- 3 - [1-(4-metoxil-fenil)-5-p-tolil – 1H-pirazol – 3 - il]- propiónico**

20 El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC:  $R_f = 9.58$   
 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{26}N_2O_4$ , 442.19; m/z encontrada 443.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 3H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.01 (dd, J= 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.50 (dd, J= 15.0, 9.1  
 25 Hz 1H), 3.10 (dd, J= 15.0, 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

## Ejemplo 7

5

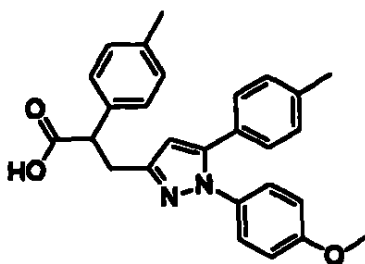


ácido 2-(3-cloro-fenil)-3- [1-(4-metoxi - fenil)- 5-p-tolil - 1H-pirazol - 3 - il ]-  
propiónico

- 10 El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.99$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ , 448.16; m/z encontrada 447.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.38-7.36 (m, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.13- 4.07 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.51 (dd, J= 14.9, 9.0 Hz, 1H).
- 15 3.10 (dd, J= 15.0, 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

## Ejemplo 8

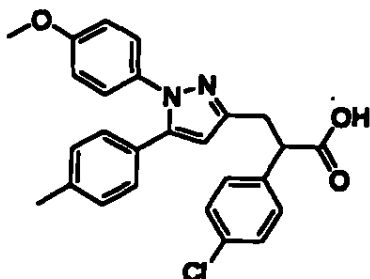
20



ácido 3- [1-(4-metoxi - fenil)- 5-p-tolil - 1H-pirazol - 3 - il ]-2-p-tolil-propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.89$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{26}N_2O_3$ , 426.19; m/z encontrada 427.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.28-7.25 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 4H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (dd,  $J = 15.0, 9.1$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

10 Ejemplo 9



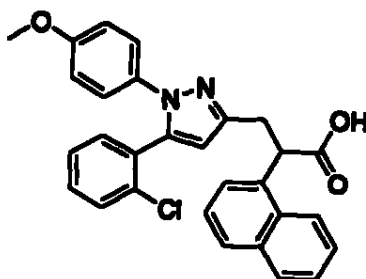
15

ácido 2-(4-cloro-fenil)-3- [1-(4-metoxi - fenil)- 5-p-tolil - 1H-pirazol - 3 - il ]-propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.89$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{25}ClN_2O_3$ , 446.14; m/z encontrada 447.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.37 (br, s, 4H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 7.09 – 7.01 (m, 4H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (dd,  $J = 15.0, 9.1$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 15.0, 6.0$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

25

## Ejemplo 10



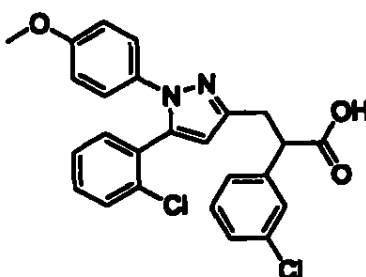
5

ácido 3-[5-(2-cloro-fenil) - 1 -(4-metoxi - fenil)- 1H-pirazol - 3 - il 1-2-naftaleno - 1 -il - propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.87$

10 (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{29}H_{23}ClN_2O_3$ , 482.14;  $m/z$  encontrada 483.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.14 (d,  $J=8.3$  Hz 1 H), 7.80 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.62 - 7.59 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 7.05 -7.01 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.75- 6.71 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.98 (dd,  $J = 8.6, 6.6$  Hz, 15 1H), 3.77 (dd,  $J = 19.2, 4.2$  Hz. 1H).

## Ejemplo 11



20

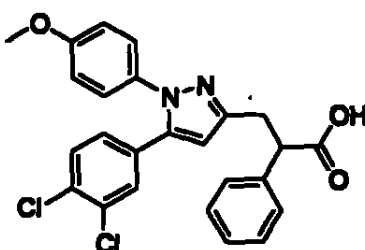
ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(2-cloro-fenil)-1-(4-metoxi - fenil)- 1H-pirazol - 3 - il 1- propiónico

25

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.78$   
 (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$ , 466.09; m/z  
 encontrada 467.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.37-7.34 (m, 2H),  
 7.29-7.24 (m, 4H), 7.19-7.07 (m, 2H), 7.14 (dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 2H), 6.77 –  
 5 6.73 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.14 (dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (dd,  
 $J=14.7, 8.0$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J=15.2, 8.0$  Hz, 1H).

### Ejemplo 12

10

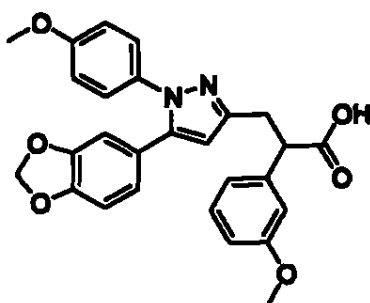


15 ácido 3- [5- (3,4 -dicloro -fenil)-1-(4-metoxi – fenil)- 1H-pirazol – 3 - il ]- 2 –  
fenil - propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.78$   
 (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$ , 466.09; m/z  
 20 encontrada 467.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.37-7.34 (m, 2H),  
 7.29-7.24 (m, 4H), 7.19-7.07 (m, 2H), 7.14 (dd,  $J=8.0, 2.0$  Hz, 2H), 6.77 –  
 6.73 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 4.14 (dd,  $J=8.3, 1.7$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (dd,  
 $J=14.7, 8.0$  Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J=15.2, 8.0$  Hz, 1H).

25

## Ejemplo 13



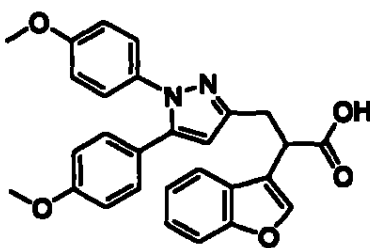
5

ácido 3- [5-Benzo [1,3] dioxol – 5 – il – 1 – (4-metoxi-fenil)-1H-pirazol – 3 -il ]  
– 2 – (3-metoxi-fenil) - propiónico

10

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f$  = 9.03 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{24}N_2O_6$ , 472.16;  $m/z$  encontrada 473.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.10-7.01 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 8.0 Hz, 1.7 Hz; 1H), 6.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.81 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 14.6, 9.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H).

## 20 Ejemplo 14



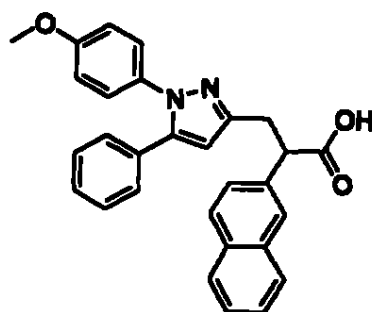
25

ácido 2-Benzofurano – 3-il – 3 – [1.5 – bis – (4-metoxi – fenil) – 1H – pirazol – 3 – il] – propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.28$   
 5 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{28}H_{24}N_2O_5$ , 468.17; m/z encontrada 469.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45 (d, J= 2.0 Hz , 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.12 - 7.09 (m, 3H), 6.96 – 6.93 (m, 2H), 6.86 – 6.82 (m, 2H), 6.77 - 6.75 (m, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 4.29 (dd, J=8.8, 6.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.50 (dd, J=14.4, 9.3 Hz, 1H),  
 10 3.05 (dd, J=14.9, 6.2 Hz, 1H).

Ejemplo 15

15



ácido 3- [1-(4-metoxi-fenil)-5-fenil – 1H – pirazol – 3-il] - 2 – naftaleno – 2 –il – propiónico.

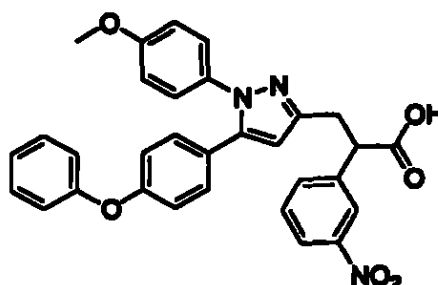
20

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.79$   
 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{29}H_{24}N_2O_3$ , 448.18; m/z encontrada 449.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.86 – 7.79 (m, 4H),  
 25 7.55-7.51 (m, 1H). 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.14 - 7.16 (m,

4H), 6.86 – 6.77 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.33 (dd, J = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 15.0, 8.8 Hz, 1H), 3.29 (dc, J = 14.6, 6.0 Hz, 1H)

### Ejemplo 16

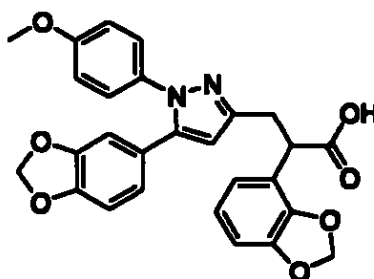
5



10 ácido 3- [1-(4-metoxi-fenil) – 5 –(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol – 3 - il] – 2 – (3-nitro – fenil) –propiónico.

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 3.47$  (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{31}H_{25}N_3O_6$ , 535.17; m/z encontrada 536.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.23 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.18 – 8.15 (m, 1H), 7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.17 – 7.13 (m, 3H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.90 – 6.84 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 15.2, 8.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 15.2, 6.3 Hz, 1H).

### 20 Ejemplo 17



25

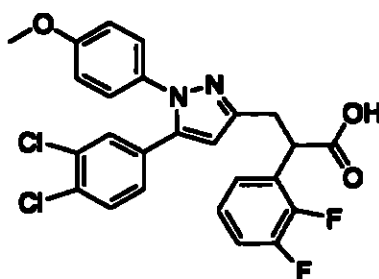
ácido 2-Benzo [1,3 ]dioxol – 4 – il - 3 [5-benzo [1,3 ]dioxol – 5 –il-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il ]- propiónico.

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 2.91$

5 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{22}N_2O_7$ , 486.14; m/z encontrada 487.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.18 - 7.14 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.86 – 6.83 (m, 2H), 6.81 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.95 (s, 4H), 4.06 (dd,  $J = 9.1, 6.1$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (dd,  $J = 15.2, 8.8$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 15.9, 7.0$  Hz, 1H).

10

#### Ejemplo 18



15

ácido 3- [5- (3,4 –dicloro -fenil)-1-(4-metoxi – fenil)- 1H-pirazol – 3 - il ]- 2 –  
 20 (2,3-difluorofenil) - propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 3.62$

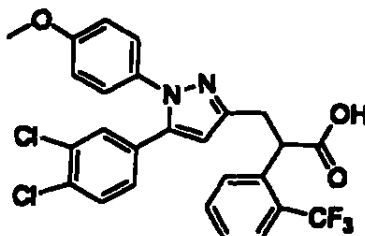
(Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_3$ , 502.07; m/z encontrada 503.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.31 (d,  $J = 8.3$  Hz,

25 1H), 7.29 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 5H), 6.91- 6.84 (m, 3H), 6.25

(s, 1H), 4.46 (dd, J=8.0, 7.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (dd, J= 15.1, 8.3 Hz, 1H), 3.18 (dd, J=14.6, 7.0 Hz, 1H)

### Ejemplo 19

5



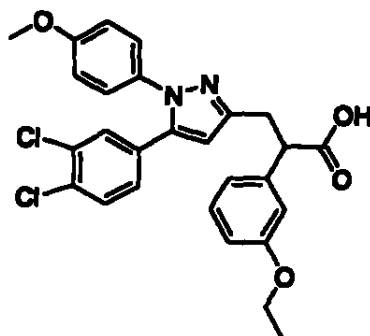
ácido 3- [5- (3,4 -dicloro -fenil)-1-(4-metoxi - fenil)- 1H-pirazol - 3 - il ]- 2 -  
(2,2,2-trifluorometil fenil) - propiónico

10

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 3.50$  (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{25}H_{19}Cl_2F_3N_2O_3$ , 534.07; m/z encontrada 535.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.71-7.66 (m, 2H), 7.57 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 2H), 6.89 (dd, J= 8.34, 2.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 9.3, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.55 (dd, J= 15.6, 8.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J= 15.16, 6.0 Hz, 1H)

### 20 Ejemplo 20

25

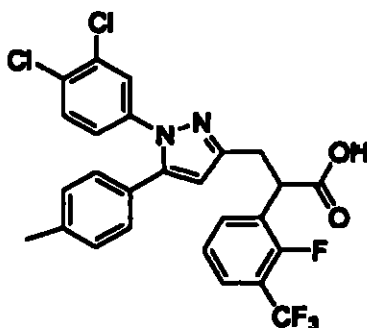


ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-etoxi-fenil) propiónico.

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 5.34$   
 5 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_4$ , 510.11;  $m/z$   
 encontrada 511.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.32 (s, 1H), 7.29 (d,  
 $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 6.95-6.82 (m, 5H),  
 6.24 (s, 1H), 4.08 (dd,  $J = 9.3, 5.5$  Hz, 1H), 4.07 (q,  $J = 13.8, 7.0$  Hz, 2H),  
 3.82 (s, 3H), 3.52 (dd,  $J = 15.6, 9.0$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 15.4, 5.8$  Hz, 1H),  
 10 1.40 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

#### Ejemplo 21

15

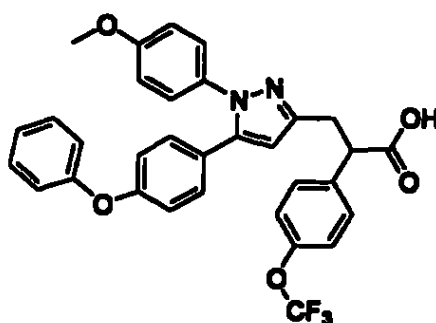


ácido 3-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(2-fluoro-  
 20 3-trifluorometil-fenil)-propiónico.

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 3.78$   
 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{18}Cl_2F_4N_2O_3$ , 536.07;  $m/z$   
 encontrada 537.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.62 (t,  $J = 6.0$  Hz,  
 25 1H), 7.55 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H),

7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.13 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J=8.0 , 2h), 6.96 (dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.54 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, J= 15.2, 7.8 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=15.2, 7.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

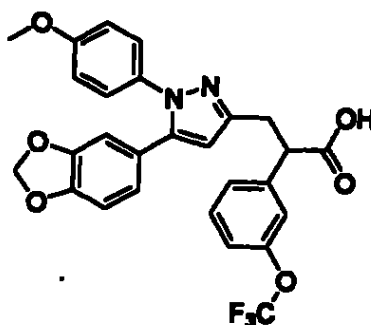
## 5 Ejemplo 22



## 10 ácido 3-[1-(4-metoxi – fenil) – 5 – (4-fenoxi – fenil)-1H – pirazol – 3 -il]-2-(4-trifluorometoxil – fenil) –propiónico.

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f$  = 3.60 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{32}H_{25}F_3N_2O_5$  , 574.17; m/z encontrada 575.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 5 H), 7.11 – 7.07 (m, 2H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 4H), 6.18 (s, 1H), 4.18 (dd, J=9.6, 5.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (dd, J= 14.9, 9.4 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=15.2, 5.6 Hz, 1H).

## 20 Ejemplo 23



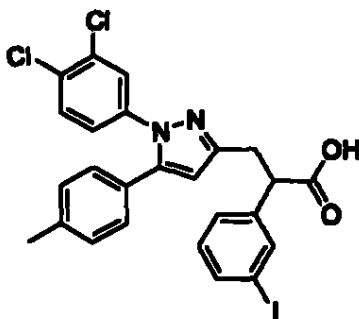
25

ácido 3-[5-Benzo[1.3] dioxo - 5 -il - 1 - (4-metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il]- 2 - (3-trifluorometoxil - fenil)- propiónico.

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 3.28$   
 5 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{27}H_{21}F_3N_2O_8$ , 526.14; m/z encontrada 527.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.38-7.29 (m, 2H), 7.22-7.20 (m 1H), 7.15 - 7.11 (m, 3H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.60 (dd,  $J = 8.34, 1.5$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.13 (dd,  $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (dd,  $J =$   
 10 14.9, 8.6 Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 15.2, 6.8$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 24

15



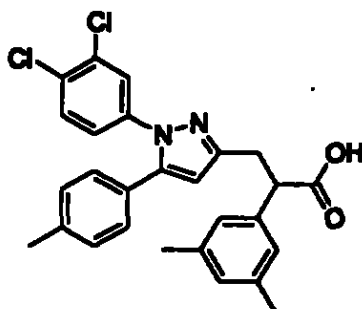
ácido 3-[1-(3.4 -dicloro-fenil) - 5 -p-tolil - 1H -pirazol - 3 - il]- 2 - (3-yodo - fenil) - propiónico.

20 El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 3.89$   
 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{25}H_{19}Cl_2IN_2O_2$ , 575.99; m/z encontrada 577.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.73 (t  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.48 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 6.98 (dd,  $J = 8.8, 2.3$  Hz, 1H), 6.18 (s, 1H),

4.11 (dd, J=9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, J=15.4, 8.8 Hz, 1H), 3.10 (dd, J=15.4, 6.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

### Ejemplo 25

5



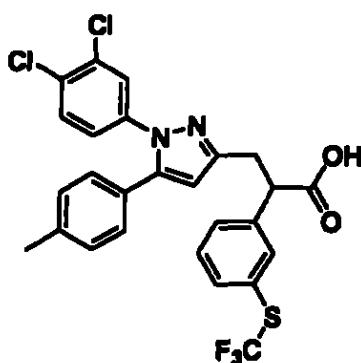
10 ácido 3-[1-(3,4 -dicloro-fenil) - 5 -p-tolil - 1H -pirazol - 3 - il]- 2 - (3,5 dimetil - fenil)- propiónico.

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 3.84$  (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$ , 478.12; m/z encontrada 479.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06-7.03 (m, 2H), 7.00 – 6.98 (m, 2H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.93 (br, s, 1 H), 6.22 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J= 15.2, 9.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

20

### Ejemplo 26

25

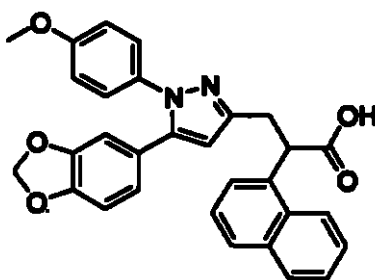


ácido 3-[1-(3,4 -dicloro-fenil) - 5 -p-tolil - 1H -pirazol - 3 - il] - 2 - (3-trifluorometilsulfanil-fenil)- propiónico.

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 3.91$   
 5 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2S$ , 550.99; m/z encontrada 551.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.67-7.65 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H) 7.45 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.41 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.04 – 7.01(m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.19 (dd,  $J = 8.6, 6.3$  Hz, 1H),  
 10 3.53 (dd,  $J = 15.4, 8.3$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 14.9, 6.3$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

#### Ejemplo 27

15



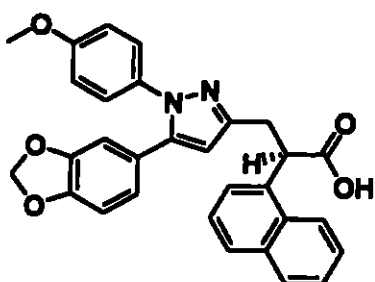
ácido 3- [5-Bence[1,3] dioxol, 5 - il - 1 - (4-metoxi- fenil)-1H -pirazol - 3 -il]- 2 - naftaleno - 1 - il -propiónico

20

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.47$   
 (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{30}H_{24}N_2O_5$ , 492.17; m/z encontrada 493.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.13 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.51  
 25 -7.43 (m, 3H), 7.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.6 (d,  $J = 8.1$

Hz, 1H), 6.53 (dd, J=8.1 , 1.26 Hz, 1H), 6.46 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.95 (dd, J=8.6, 6.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 – 3.65 (m, 1H), 3.25 (dd, J= 14.6 , 6.3 Hz, 1H)

## 5 Ejemplo 28



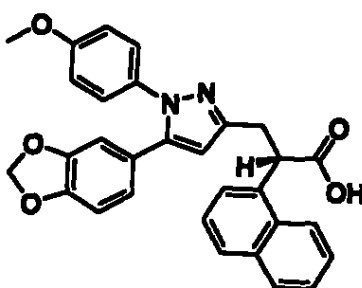
10

ácido (R) – 3- [5-Bence[1,3] dioxol, 5 – il – 1 – (4-metoxi- fenil)-1H –pirazol – 3 -il]- 2 – naftaleno – 1 – il –propiónico

- 15 El racemato (Ejemplo 27) se preparo por el Método 2, y el compuesto nombrado se aisló utilizando el semi preparado quiral HPLC (Método D). HPLC :  $R_f = 3.82$  (Método C). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{30}H_{24}N_2O_5$  492.17; m/z encontrada 493.2  $[M+H]^+$ . <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.83 – 7.79 (m, 4H), 7.52 (dd, J=8.4 , 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.45 (m, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 6.70 – 6.68 (m, 1H), 6.62 (dd, J=7.8, 2.0 Hz, 2H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.33 (dd, J=9.2 , 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (dd, J=14.9, 9.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, J= 15.7, 5.1 Hz, 1H).
- 20

25

## Ejemplo 29

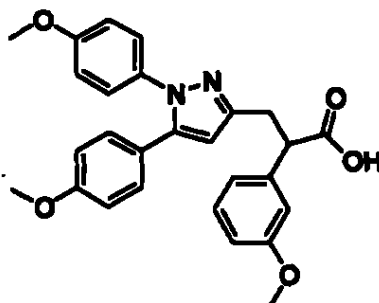


5

ácido (S) - 3- [5-Bence[1.3] dioxol, 5 - il - 1 - (4-metoxi- fenil)-1H -pirazol - 3 -il]- 2 - naftaleno - 1 - il -propiónico

- 10 El racemato (Ejemplo 27) se preparo por el Método 2, y el compuesto nombrado se aisló utilizando el semi preparado quiral HPLC (Método D). HPLC :  $R_f = 6.83$  (Método C). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{30}H_{24}N_2O_5$  492.17; m/z encontrada 493.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.83- 7.79 (m, 4H), 7.52 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.16 - 7.12 (m, 2H), 6.84 - 6.80 (m, 2H), 6.70 -6.68 (m, 1H), 6.62 (dd, J=7.8, 2.8 Hz, 2H), 6.56 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.33 (dd, J=9.2 , 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (dd, J= 14.9, 9.0 Hz, 1H), 3.24 (dd, J=15.7, 5.1 Hz, 1H).
- 15

## 20 Ejemplo 30



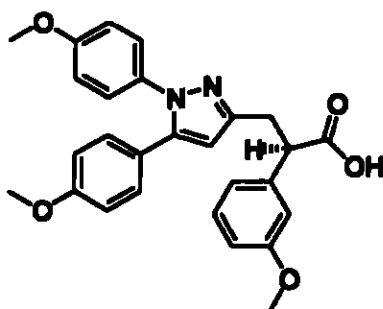
25

ácido 3- [1,5 - bis - (4-metoxi - fenil ) 1H- pirazol - 3 - il ]- 2 - (3-metoxi - fenil) propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.15$   
 5 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{26}N_2O_5$ , 458.18; m/z encontrada 459.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.16 - 7.13 (m, 2H), 7.8 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J=2.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 4.12 (dd, J=9.9, 5.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (dd, J=14.2, 9.6 Hz, 1H), 3.12 (dd,  
 10 J=15.2, 6.1 Hz, 1H)

**Ejemplo 31**

15



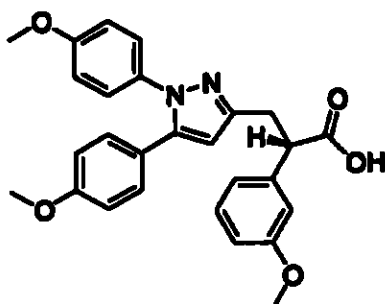
ácido 3- [1,5 - bis - (4-metoxi - fenil ) 1H- pirazol - 3 - il ]- 2 - (3-metoxi - fenil) propiónico

20

El racemato (Ejemplo 30) se preparó por el Método 2 y el compuesto nombrado se aisló utilizando el semi preparado quiral HPLC (Método D). HPLC :  $R_f = 4.84$  (Método C). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{26}N_2O_5$ , 458.18; m/z encontrada 459.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.28 –  
 25 7.24 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J=7.8 Hz, 1H),

6.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.78 (m, 5H), 6.16 (s, 1H), 4.12 (dd, J=9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.52 (dd, J=15.1, 9.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J=15.3, 5.5 Hz, 1H).

## 5 Ejemplo 32



10

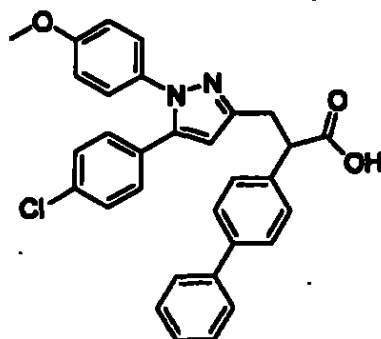
ácido (S) 3- [1,5 – bis – (4-metoxi – fenil ) 1H- pirazol – 3 - il ]- 2 – (3-metoxi – fenil) propiónico

- 15 El racemato (Ejemplo 30) se preparó por el Método 2 y el compuesto nombrado se aisló utilizando el semi preparado quiral HPLC (Método D). HPLC :  $R_f = 7.37$  (Método C). MS (ES+): masa calculada para  $C_{27}H_{26}N_2O_5$ , 458.18; m/z encontrada 459.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J=2.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.78(m,5H), 6.20 (s, 1H), 4.15 (dd, J=9.9, 6.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s,3H), 1.55 (dd, J= 15.1, 9.5 Hz, 1H), 3.16 (dd, J=15.3 ,5.5 Hz, 1H).
- 20

25

**Ejemplo 33**

5



ácido 2 - Bifenil - 4 - il - 3 - [5-(4-cloro-fenil) - 1 -(4-metoxi - fenil)-1H-  
pirazol - 3 - il -propiónico

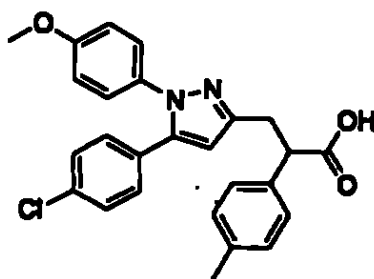
10

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 7.21$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{31}H_{25}N_2O_3$ , 508.16; m/z encontrada 509.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.24 – 7.01 (m, 7H), 6.98 – 6.80 (m, 4H), 6.75 - 6.64 (m, 2H), 6.58 -6.44 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 3.71 (m,1H), 3.47 (s, 3H), 3.22 – 3.08 (m, 3H), 2.85 – 2.64 (m, 3H).

15

**Ejemplo 34**

20



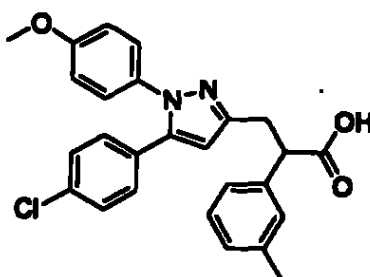
ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)- 1 - (4- metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3- il] - 2 -p -  
tolil -propiónico

25

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.11$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{28}H_{23}ClN_2O_3$ , 446.14; m/z encontrada 447.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): 12.37 (br s, 1H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.26 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 6H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.98 (dd, J=6.3, 9.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (dd, J=9.1, 15.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=6.2, 15.0 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

### Ejemplo 35

10



15

ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)- 1 – (4- metoxi – fenil) – 1H – pirazol – 3- il] – 2 – m – tolil – propiónico

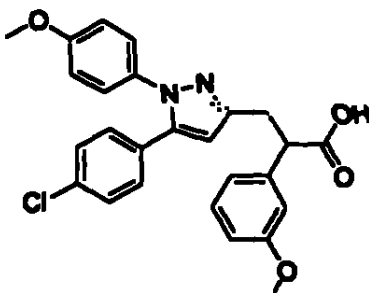
20

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.11$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{28}H_{23}ClN_2O_3$ , 446.14; m/z encontrada 447.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): 12.29 (br s, 1H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.98 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.92 (dd, J=6.0, 14.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

25

## Ejemplo 36

5



ácido 3-[5-(4-cloro-fenil)- 1 - (4- metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3- il] - 2 -  
(3-metoxi - fenil) - -propiónico

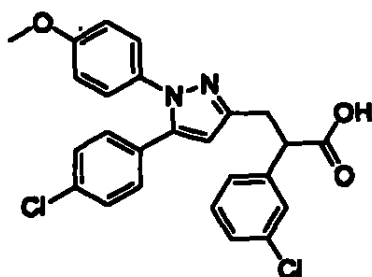
10

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.79$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{26}H_{23}ClN_2O_4$ , 462.13;  $m/z$  encontrada 463.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO): 12.29 (br s, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.26 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.96 – 6.92 (m, 4H), 6.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.01 (dd,  $J = 6.1, 9.2$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.93 (dd,  $J = 6.1, 14.9$  Hz, 1H).

15

## Ejemplo 37

20



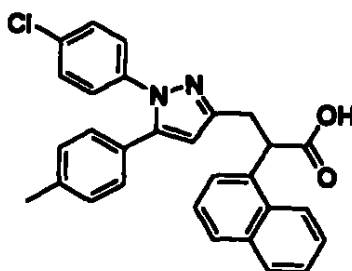
ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.19$

- 5 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$ , 466.09; m/z encontrada 467.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 4.11 (dd, J=6.8, 8.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (dd, J=8.4, 14.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, J=6.8, 14.8 Hz, 1H)

10

**Ejemplo 38**



15

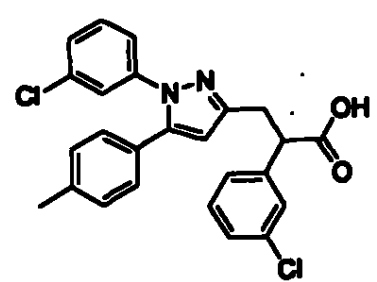
ácido 3-[1-(4-cloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-naftaleno-1-il-propiónico

- 20 El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.66$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{29}H_{23}ClN_2O_3$ , 466.14; m/z encontrada 467.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO); 12.52 (br s, 1H), 8.22 (d, J=8.3 Hz 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 4H), 7.44 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.15 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.1 Hz, 2H),

6.40 (s, 1H), 4.87 (dd, J=6.3, 8.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, J=8.6 , 4.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=6.2, 14.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

Ejemplo 39

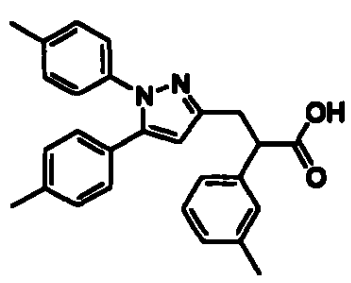
5



10 ácido 2-(3-cloro-fenil) - 3 - [1-(3-cloro fenil) - 5 -p - tolil - 1H - pirazol - 3 - il] -propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f$  = 10.56 (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$ , 450.09; m/z encontrada 451.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO): 12.59 (br s, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 7H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.10 (dd, J=6.8 ,8.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=6.7, 14.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

20 Ejemplo 40

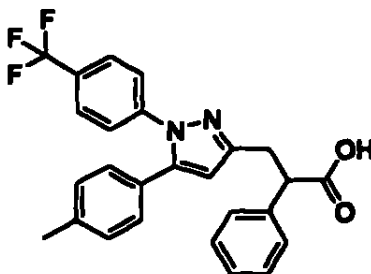


25

ácido 3-(1,5-Di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.30$   
 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{26}N_2O_2$ , 410.20; m/z  
 5 encontrada 411.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): 12.39 (br s, 1H), 7.24  
 - 7.17 (m, 5H), 7.13 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 5H), 6.32 (s, 1H), 3.98  
 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=6.0, 14.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s,  
 3H), 2.28 (s, 3H).

10 Ejemplo 41

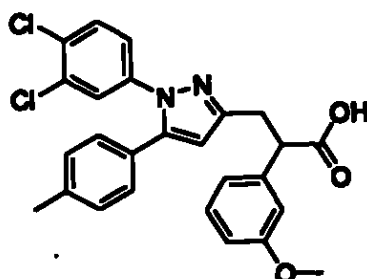


15

ácido 2-fenil-3-(5-p-tolil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il)-propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.41$   
 20 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{28}H_{21}F_3N_2O_2$ , 450.16; m/z  
 encontrada 451.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): 12.40 (br s, 1H), 7.76  
 (d, J=8.5 Hz 2H), 2.41 – 7.39 (m, 4H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H),  
 7.19 (d, 7.9, Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.06 (dd, J=6.3,  
 9.1 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=9.0, 15 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=6.3, 15 Hz, 1H), 2.31  
 25 (s, 3H).

## Ejemplo 42



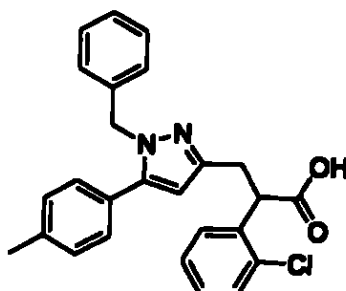
5

ácido 3 - [1-(3,4 - dicloro-fenil)-5-p-tolil - 1H - pirazol - 3 - il ] - 2 -(3 - metoxi - fenil)- propiónico

- 10 El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.61$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_3$ , 480.10; m/z encontrada 481.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): 12.40 (br s, 1H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.07 (dd, J=2.5, 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (dd, J=2.6, 8.3 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.03 (dd, J=6.1, 9.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (dd, J=9.3, 15.1 Hz, 1H), 2.95 (dd, J=6.1, 15.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).
- 15

## Ejemplo 43

20

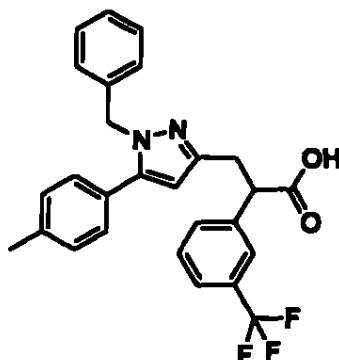


ácido 3-(1-Benzil - 5 - p - tolil - 1H - pirazol - 3 - il) - 2 - (2 - cloro fenil)-  
propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 9.95$   
5 (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{23}ClN_2O_2$ , 430.14; m/z  
encontrada 431.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO): 12.60 (br s, 1H), 7.45  
- 7.43 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 7H), 6.83 (d,  $J=9.0$  Hz,  
2H), 6.12 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.46 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 3.31 (dd,  $J=7.1$ , 14.6  
Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J=8.2$ , 14.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H).

10

Ejemplo 44

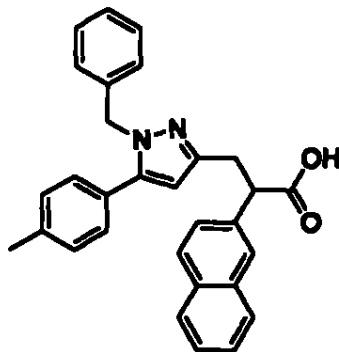


15

ácido 3-(1-Benzil - 5 - p - tolil - 1H - pirazol - 3 - il) - 2 - (3-trifluorometil -  
fenil)- propiónico

El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.19$   
20 (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{23}F_3N_2O_2$ , 464.17; m/z  
encontrada 465.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz, DMSO): 12.60 (br s, 1H), 7.65  
- 7.63 (m, 4H), 7.56 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 7H), 6.79 (m, 2H),  
6.19 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.17 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J=7.5$ , 14.7 Hz,  
25 1H), 3.03 (dd,  $J=8.2$ , 14.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

## Ejemplo 45

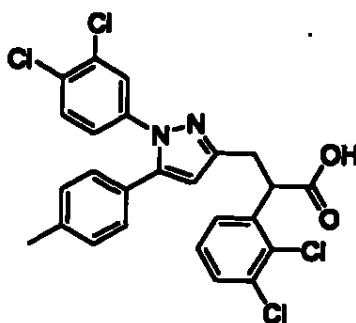


5

ácido 3-(1-Benzil – 5 – p – tolil – 1H – pirazol – 3 – il) – 2 – naftaleno – 2 il-  
propiónico

- 10 El compuesto nombrado se preparó por el Método 2: HPLC :  $R_f = 10.13$  (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{30}H_{26}N_2O_2$ , 446.20; m/z encontrada 447.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO): 12.42 (br s, 1H), 7.90- 7.85 (m, 4H), 7.53 – 7.49 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 7H), 7.09 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.78 (d, J= 7.3 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.18 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=7.8 , 14.8 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=7.8 , 14.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H).
- 15

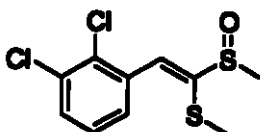
## Ejemplo 46



20

ácido 2-(2,3 –dicloro fenil) – 3 –[1-(3,4-dicloro fenil) – 5 –p – tolil – 1H –pirazol  
-3 - il] –propiónico

25

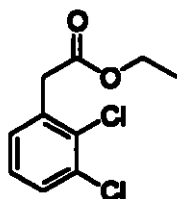


### A.1.2 Dicloro – 3 – (2-metanosulfinil – 2 – metilsufanil – vinil) – benceno.

5

A una solución agitada de metil metiltiometil sulfóxido (4.97 g, 40.0 mmol) y 2,3 – diclorobenzaldehído (5.00 g, 28.6 mmol) en 10 mL de THF se adicionaron 4 mL de triton - B (40% en MeOH). La mezcla resultante se puso en reflujo por 4 horas. Se removió el solvente bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de sílica gel (5:95 EtOHAc / Hexano), para obtener 5.4 g (67.5 %) de 1,2 – dicloro – 3 – (2-metilsulfanil – vinil) – benceno. HPLC:  $R_f$ =8.99 (Método A).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.86 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J$ =8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J$ =9.0, 0.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

15



### B. ácido (2,3- Diclorofenil)- acético etil ester

20

Una solución agitada de 1,2 – dicloro – 3 – (2 – metanosulfinil – 2 – metilsufanil – vinil) – benceno (5.40 g, 19.3 mmol) en 30 mL de MeOH a 0°C se burbujeó con HCl gaseoso por 10 min. Luego se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 0.5h. Se removió el solvente bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía de sílica gel (5:95 EtOHAc / Hexano),

25

para obtener 3.08 g (73.4 %) de (2,3 – dicloro –fenil) ácido acético etil ester.

HPLC:  $R_f$ =9.88 (Método A).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.40 (dd,  $J$ =7.2, 2.7 Hz, 1H), 2.20 – 7.15 (m, 2H), 4.18 (dd,  $J$ = 14.2 , 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.26 (t,  $J$ =6.8 Hz, 2H)

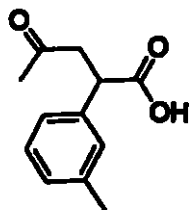
5

C. ácido 2-(2,3 – dicloro – fenil)-3-[1-(3,4-dicloro fenil) – 5 – p – toli] – 1H – pirazol – 3 il] propiónico

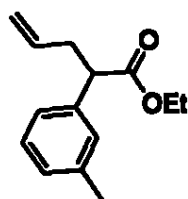
El compuesto nombrado se preparó de acuerdo al Método 2 (Esquema A) a partir del producto del Paso B y el bromuro de pirazol apropiado del Método 1: HPLC.  $R_f$  3.89 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_2$ , 518.01;  $m/z$  encontrada 519.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.43 (d,  $J$ =2.3 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$ =8.6 , 1.15 Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$ =7.8 , 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d,  $J$ =8.1 Hz, 1H), 7.21 (t,  $J$ =8.1 Hz, 2H), 7.12 (d,  $J$ = 7.8 Hz, 2H), 7.05 – 7.02 (m, 2H), 6.96 (dd,  $J$ =8.6 , 2.5 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.76 (dd,  $J$ =8.3 , 6.6 Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J$ =15.4, 8.1 Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J$ =14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

### Método 3

20 Síntesis de ácidos 4-oxo – 2 – aril –pentanoicos, tales como:

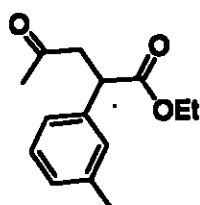


25 ácido 4-oxo-2 – m – toli] –pentanoico



5 A. Acido etil ester 2 – m – toli – pent – 4 – enolico

A una solución agitada de ácido etil ester 3-metilfenilacético (50.0 g 0.281 mol) en DMF (500 mL) a 0°C bajo N<sub>2</sub> se adicionaron NaOH al 60% (12.3 g, 0.308 mol) en porciones pequeñas. La mezcla se llevo a temperatura ambiente y se agitó por 1.5 horas. En una segunda vasija, una solución agitada de bromuro de alilo (72.7 mL, 0.843 mol) en DMF (300 mL) se enfrió hasta -42°C (Acetonitrilo /CO<sub>2</sub>) bajo N<sub>2</sub>, y la mezcla enolato se adiciono lentamente a esta solución por cánula. Luego de que se completó la adición, la mezcla se llevo a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Luego se diluyó la mezcla con agua (100 mL), removiendo así la mayor parte de DMF bajo presión reducida. La mezcla fue diluida posteriormente con H<sub>2</sub>O (400 mL) y EtOAc (500 mL), separando así las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron; el solvente se removió bajo presión reducida. La purificación con sílica Gel dio como resultado 57.4 g (93%) de el ester deseado como un aceite amarillo claro. TLC (sílica, 10% EtOAc /hexano): R<sub>f</sub> 0.7. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.21 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (t, J=7.8 Hz, 2H); 5.79 – 5.66 (m, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 5.02 – 4.98 (m, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 3.62 – 3.54 (m, 1H), 2.86 -2.74 (m, 1H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, J= 7.1 Hz, 3H).



5 **B. ácido etil ester 4 – Oxo – 2 – m – tolil – pentanoico**

Se burbujeó una corriente lenta de O<sub>2</sub> a través de una suspensión agitada de ácido etil ester 2 – m – tolil – pent – 4 – enoico (57.0 g, 0.261 mol), CuCl (25.7 g, 0.261 mol) y PdCl<sub>2</sub> (9.26 g, 0.052 mol) en 8:1 DMF / H<sub>2</sub>O (130 mL) por 14 horas. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) y NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>4</sub>OH 9:1 saturado (500 mL). La mezcla se agitó por 1 hora y luego se filtró a través de una almohadilla de celite. Luego de separar las capas, la fase orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>4</sub>OH 9:1 saturado (200 mL). Se extrajeron las fases acuosas combinadas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 150 mL). Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. Posteriormente se removió el solvente bajo presión reducida. La purificación con sílica gel (0 – 20% de EtOAc en hexano) proporcionó 34.4 g (56%) de la cetona deseada como un líquido amarillo. TLC (sílica, 10% EtOAc/Hexano); R<sub>f</sub>:0.3. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.20 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 4.20 – 4.00 (m, 3H), 3.37 (dd, J=10.4, 17.9 Hz, 1H), 2.69 (dd, J= 4.3, 17.9 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.3 Hz, 3H).

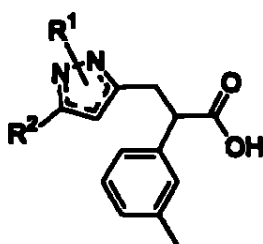
**C. Ácido 4 – oxo – 2 – m – tolil – pentanoico**

A una solución agitada de ácido etil ester 4 - oxo - 2 - m - tolii - pentanoico (34.0 g, 145 mmol) en 3:1:1 THF /MeOH/H<sub>2</sub>O (300 mL) se adicionó LiOH : H<sub>2</sub>O (30.5 g 0.726 mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente se calentó la mezcla a 65°C por 2 Horas, se enfrió a temperatura ambiente y luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (250 mL) y 20% de dietil eter/hexano. Las capas se separaron, y la capa acuosa se ajusto a un pH 1 con HCl concentrado a 0°C. Posteriormente se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 200 mL), se seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtro. Luego se removió el solvente bajo presión reducida para conseguir 28.4 g (95 %) de ácido crudo como un sólido amarillo claro. TLC (sílica, 10% EtOAc / Hexano): R<sub>f</sub>: 0.3. <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.21 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 – 7.05 (m, 3H), 4.08 (dd, J=4.0, 10.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, J=10.2 18.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=4.0, 18.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

#### 15 Método 4.

Síntesis de los ácidos 3- (1,5 –disustituido – 1 H pirazol – 3 – il) – 2 – aril – propiónico y 3-(2,5 –disustituido – 4 H – pirazol – 5 il) – 2 – aril – propiónico, tales como:

20



Esquema E. A una suspensión de 10.0 g de una resina AM 4 - sulfamilbenzoil (NovaBiochem, 1.21 mmol / gm) en 1:1 THF / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70

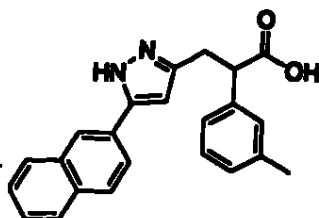
25

mL), se adicionó DMAP (0.201 g, 1.65 mmol), ácido 4 – oxo – 2 – m – tolil – pentanoico (E1) (17.7 g, 86.0 mmol) preparado según el Método 3, N,N – diisopropiletilamina (7.51 g, 43.0 mmol) y diisopropilcarbodiimida (6.72 mL, 43.0 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y el filtrado se drenó bajo  
5 presión reducida. Luego se lavo la resina ( 3 x 5 mL) con 1:1 THF/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, DMF, y THF y luego se secó al vacío durante la noche para obtener la resina acoplada E2 (carga teórica 0.98 mmol/gm). Posteriormente se cargo la resina en un minibloque Bohdan de 48 – espacios (-200 mg/ espacios) ajunto con el ester apropiado E% (3.60 mmol, 18 equiv) y la  
10 atmósfera inerte (N<sub>2</sub>). A cada recipiente se le adicionaron NaHMDS 1.0 M en THF (3.63 mmol, 18 equiv), y se calentó el bloque a 50° durante la noche. Se enfrió el bloque, se retiro el solvente por presión reducida, y cada uno de los espacios se lavaron con AcOH / H<sub>2</sub>O, THF, DMF Y MeOH 4:1 (3 x 5 mL). Luego de que la resina se seco bajo presión reducida, se adicionaron dentro  
15 de los espacios las hidracinas apropiadas E6 (2.40 mmol, 12 equiv), seguidas por MeOH (3.0 mL), produciendo una resina única en cada uno de los 48 espacios del bloque. Las mezclas de reacción se calentaron hasta 65°C y se agitaron durante la noche. Se enfrió el bloque, se retiro el solvente por presión reducida y se lavo cada espacio con THF, MeOH, y THF (3 x 5  
20 mL). Luego de que las resinas se secaron bajo presión reducida se adiciono a cada espacio THF (1.0 mL) seguido por (trimetilsilil)diazometano (TMSCHN<sub>2</sub>) 1.0 M en hexano (1.0 mmol, 10 equiv.), agitando el bloque por 1H. Se drenaron los filtrados bajo presión reducida y el tratamiento con TMSCHN<sub>2</sub> se repitió. Se diluyo la resina con THF/MeOH/H<sub>2</sub>O 3:1:1 (2.5 mL /  
25 espacio), y se adicionaron LiOH.H<sub>2</sub>O(1.0 mmol, 10 equiv.) a cada vasija.

Luego se calentó el bloque hasta 50°C durante la noche. El bloque se enfrió y las mezclas de reacción se drenaron en un plato Beckman de 48-espacios. Luego se lavo la resina con MeOH, DMF y THF (3.0 mL cada uno). Se drenó cada lavado dentro de un plato de 48 espacios, y se removió el solvente bajo presión reducida. Los compuestos del plato se disolvieron en DMF (1.5 mL volumen total /espacio), y se combinaron y purificaron compuestos idénticos en un sistema Gilson 215 prep-HPLX (Método G) obteniéndose así los ácidos deseados A9 (0.5 – 7.0 mg, aislados como sales TFA), así como también, en algunos casos otros regioisómeros del pirazol. Los regioisómeros del pirazol 2,5 –disustituidos y 1,5 –disustituidos se aislaron y caracterizaron, y las estructuras isoméricas se confirmaron por el espectro COSY y NOESY. Para el regioisómero del pirazol 2,5 –disustituidos, se observó un mejoramiento entre los protones N-aril y la cadena lateral alquímica.

15

#### Ejemplo 47



20

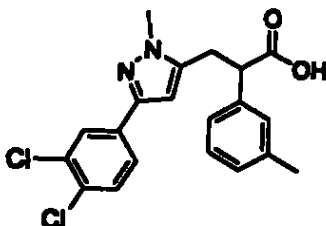
#### Ácido 3-(5-Naftaleno – 2 – il -1H – pirazol – 3 – il) – 2 –m –tolil – propiónico.

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$  2.91 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{23}H_{20}N_2O_2$ , 358.15;  $m/z$  encontrada 357.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.08 (s, 1H), 7.87-

25

7.70 (m, 4H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 4H), 7.19 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.95 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.66 (t, J= 12.6 Hz, 1H), 3.05 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

## 5 Ejemplo 48



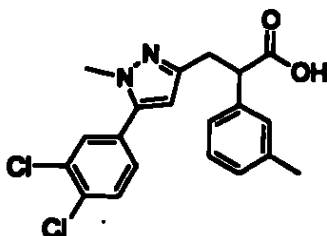
10

Ácido 3-[5-(3,4 diclorofenil)- 2 - metil - 2H - pirazol - 3 -il ]-2-m-tolil propiónico

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$   
 15 3.30 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{20}H_{16}Cl_2N_2O_2$ , 388.07; m/z encontrada 388.9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.3,2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.16 -7.10 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 3.92 (dd, J=8.9, 6.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (dd, J=15.4, 8.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=15.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H).

20

## Ejemplo 49



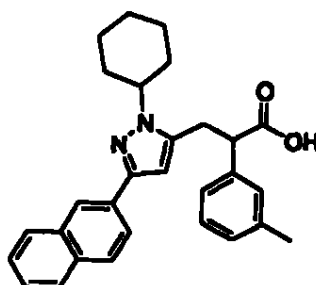
25

Ácido 3-[5-(3,4 diclorofenil)- 1 - metil - 1H - pirazol - 3 -il ]-2-m-tolil  
propiónico

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$   
5 3.18 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_2$ , 388.07;  
m/z encontrada 388.9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.50 (d,  $J=8.3$  Hz,  
1H), 7.45 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 4H), 7.10 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.03  
(s, 1H), 4.03 (dd,  $J=9.7, 5.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46 (dd,  $J=14.9, 9.7$  Hz,  
1H), 3.03 (dd,  $J=14.9, 5.5$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

10

Ejemplo 50



15

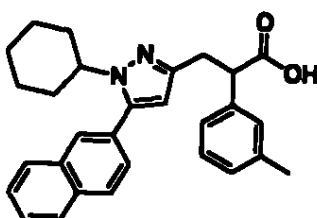
Ácido 3-(2-ciclohexil - 5 -naftaleno -2-il-2H- pirazol - 3 -il )-2-m-tolil  
propiónico.

20 El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$   
3.71 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{30}N_2O_2$ , 438.23; m/z  
encontrada 439.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.20 (s, 1H), 7.88 –  
7.78 (m, 4H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 3H),  
6.48 (s, 1H), 4.08 (app tt  $J=11.9, 3.5$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J=8.5, 6.8$  Hz, 1H),  
25 3.52 (dd,  $J=15.4, 8.5$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J=15.4, 6.8$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H),

2.15- 1.99 (m, 2H), 1.97 – 1.80 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 2H), 1.45 – 1.16 (m, 3H).

#### Ejemplo 51

5

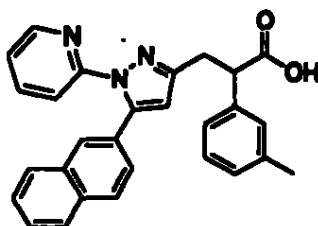


#### 10 Ácido 3-(1-ciclohexil – 5 –naftaleno -2 – il - 1H- pirazol – 3 -il )-2-m-tolil propiónico

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$  3.56 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{29}H_{30}N_2O_2$ , 438.23; m/z  
 15 encontrada 439.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.95 – 7.85 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.38 (dd, J= 8.3 , 1.8 Hz, 1H), 7.24 – 7.12 (m, 3H), 7.08 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.18 (dd, J=4.5 , 4.8 Hz, 1H), 4.14 (app tt J= 11.6 , 3.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, J=15.3 , 9.5 Hz, 1H), 3.17 (dd, J=15.3 , 4.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.14 – 1.77 (m, 6H), 1.67 -1.58 (m, 1H),  
 20 1.31-1.11 (m, 3H).

#### Ejemplo 52

25

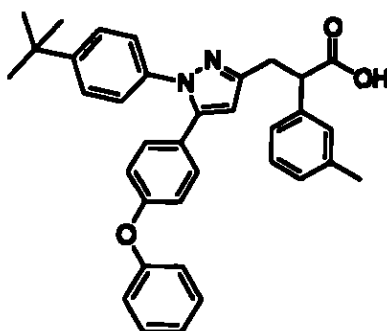


Ácido 3-(5-naftalen-2-il-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil propiónico

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$  3.21 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{23}N_3O_2$ , 433.18; m/z encontrada 434.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.34 (d,  $J=4.3$  Hz, 1H), 7.83 - 7.62 (m, 5H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.33 (d,  $J=81$ . Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 5H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.17 (dd,  $J=9.6$ , 5.5 Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J=14.9$ , 99.6 Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J=14.9$ , 5.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

10

**Ejemplo 53**



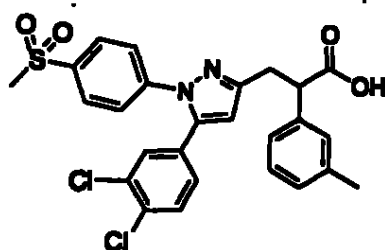
15

Ácido 3-[1-(4-tertbutil fenil)-5-(4-fenoxi fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil propiónico

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$  3.87 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{35}H_{34}N_2O_3$ , 530.26; m/z encontrada 531.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.40 - 7.05 (m, 3H), 7.02 (d,  $J=7.9$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.10 (dd,  $J=9.5$ , 5.6 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J=14.9$ , 9.5 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J=14.9$ , 5.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)

25

**Ejemplo 54**

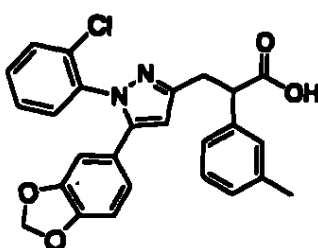


5

**Ácido 3-[5-(3,4 diclorofenil)- 1 - (4-metanosulfonil fenil) - 1H - pirazol - 3 -il**  
**1-2-m-tolil propiónico**

- 10 El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$  3.24 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{28}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ , 528.07;  $m/z$  encontrada 529.1  $[M+H]^+$ . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.90 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.28 -7.17 (m, 3H), 7.13 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1H), 6.27
- 15 (s, 1H), 4.12 (dd,  $J=9.5, 5.8$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J=15.2, 9.5$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J=15.2, 5.8$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

**Ejemplo 55**



20

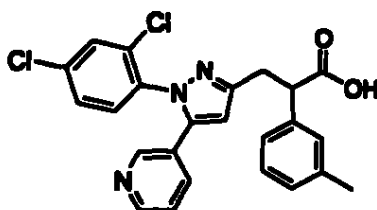
**Ácido 3-[5-benze [ 1,3 ] dioxol -5 - il - 1 - (2 - clorofenil) - 1H - pirazol - 3 -il**  
**1-2-m-tolil propiónico**

25

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$  3.12 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{26}H_{21}ClN_2O_4$ , 460.12;  $m/z$  encontrada 461.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.44 - 7.14 (m, 7H), 7.09 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 2H),  
 5 6.18 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.09 (dd,  $J=8.9, 6.3$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J=14.9, 8.9$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J=14.9, 6.3$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

### Ejemplo 56

10

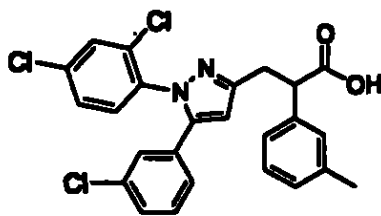


### Ácido 3-(1-(2,4 diclorofenil)- 5- piridin - 3 - il - 1H - pirazol - 3 -il )-2-m-tolil propiónico

15

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$  2.50 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{24}H_{19}Cl_2N_3O_2$ , 451.09;  $m/z$  encontrada 452.0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.56 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 3H),  
 20 7.10 (d,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.09 (dd,  $J=9.3, 6.0$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J=14.9, 9.3$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J=14.9, 6.0$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)

25

**Ejemplo 57**

5

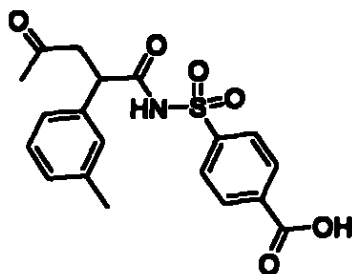
Ácido 3-[5-(3-clorofenil)- 1 -(2,4 diclorofenil)- 1H – pirazol – 3 -il 1-2-m-tolil] propiónico

- 10 El compuesto mencionado se preparó de acuerdo al Método 4: HPLC.  $R_t$ : 3.53 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{25}H_{19}Cl_3N_2O_2$ , 484.05;  $m/z$  encontrada 485.1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.42 (s, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 8H), 7.10 (d,  $J=7.1$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.10 (dd,  $J=4.1, 6.3$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J=14.9, 9.1$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J=14.9, 6.3$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)
- 15

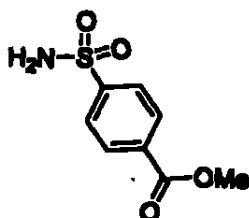
**Método 5**

Síntesis de los ácidos 4-(4-oxo – 2 – aril – pentanoil – sulfamoil) – benzoicos tales como

20



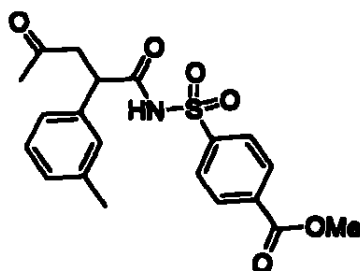
- 25 Ácido 4-(4-oxo – 2 – m – toli - pentanoil sulfamoil) – benzoico



5 **A. Ácido 4-sulfamoi – benzoico metil ester**

A una suspensión agitada del ácido 4 – sulfamoi – benzoico (25.0 g, 0.124 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /MeOH 4:1 a temperatura ambiente se adiciono  $\text{TMSCHN}_2$  1.0 M en hexano (175 mL), agitando la mezcla por 2H. Luego se diluyó la  
 10 mezcla con NaOH (100 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL), para separar las capas. La capa orgánica se seco sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , luego se filtro y se retiró el solvente bajo presión reducida para obtener el ester deseado (25.2 g, 95%), el cual se utilizó sin otra purificación.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO): 8.14 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J=8.1$  Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)

15



**B. Ácido metil ester 4-(4-oxo – 2 – m – toli – pentanoil sulfamoi) – benzoico**

20

A una solución en agitación del ácido 4-sulfamoi – benzoico metil ester (6.01 g, 27.8 mmol), ácido 4 – oxo – 2 – m – toli (6.35 g, 30.7 mmol), N,N – diisopropiletilamina (12.2 mL, 69.5 mmol), y DMAP (5 mol %) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (275 mL) a temperatura ambiente bajo  $\text{N}_2$  se adiciono hexafluorofosfato de  
 25 bromo-tripirolidino-fosfonio (PyBroP) (18.1 g, 38.9 mmol), y la mezcla de

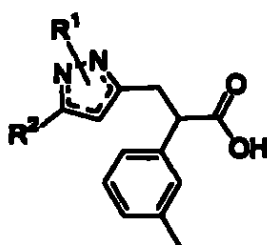
reacción se llevó a agitación durante la noche. La mezcla se diluyó posteriormente con HCl 1M (100 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL), para separa las capas. La fase orgánica se lavo con HCl 1M (1x100 mL), NaOH 1N (1x100 mL) y salmuera (1x100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se filtro; el solvente se retiró bajo presión reducida. De la purificación con silica gel (0 – 15% EtOAc en Hexano) se obtuvieron 12 g. (99%) del ester deseado como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 8.15 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (dd, J=4.3 y 9.5 Hz, 1H), 3.9 (dd, J=9.5 y 18.1 Hz, 1H), 2.60 (dd, J=4.3 y 18.1 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

#### C. Ácido 4-(4-oxo – 2 – m – tolil – pentanoilfulfamoil ) – benzoico

A una solución agitada del ácido metil ester 4-(4-oxo – 2 –m – tolil - pentanoil sulfamoil ) – benzoico 4 (12 g, 27.7 mmol) en 3:1:1 THF / MeOH / H<sub>2</sub>O (110 mL) se adicionaron LiOH.H<sub>2</sub>O (100 mL) y 20% de dietil eter /hexano. Se separaron las capas y la capa acuosa se ajusto a pH 1 con HCl concentrado a 0°C. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 200 mL), se seco sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y posteriormente se filtró. El solvente se retiró bajo presión reducida para obtener 10.6 g (96%) de ácido crudo como un sólido blanco. TLC (sílica, 5% MeOH - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub> = 0.2 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 3.89 (t, J=3.9 , 10.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=10.6, 18.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J=3.9 , 18.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

### Método 6

Síntesis de los ácidos 3-(1,5 – disustituido – 1H – pirazol – 3 – il) – 2 – aril  
 5 propiónico y 3-(2,5 – disustituido – 4H – pirazol – 5 – il) – 2 – aril propiónico,  
 tales como.



10

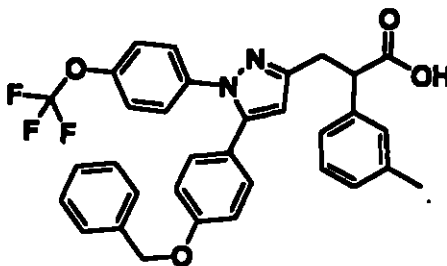
Esquema F. A una suspensión de 5.0 g de una resina 4 – aminometil  
 macroporos poliestireno (ArgoPore – NH<sub>2</sub> – HL, 1.22 mmol/g) en THF (30  
 mL) se adicionaron HOBt (1.66 g, 12.2 mmol), ácido 4 – (4 – oxo – 2 – m –  
 15 tolil – pentanoilsulfamoyl) – benzoico (E1) (4.81 g, 12.2 mmol) preparado por  
 el Método 5, y diisopropilcarbodiimida (1.91 mL, 12.2 mmol). La mezcla se  
 agitó durante la noche y el filtrado se drenó bajo presión reducida. Luego se  
 lavó la resina (3 x 5 mL) con THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> MeOH, DMF y THF y luego se  
 secó al vacío durante la noche para obtener una resina acoplada F3 (~0.75  
 20 mmol/g basado en un análisis elemental de azufre). La resina se cargó en un  
 minibloque Bohdan de 48 – posiciones (~230 mg/espacio) junto con el ester  
 apropiado F6 (2.20 mmol, 12.0 equiv), adicionando también el elemento  
 para la atmósfera inerte (N<sub>2</sub>). Se adicionó luego en cada espacio NaHMDS  
 1.0 M en THF (1.80 mmol, 12 equiv), y el bloque se calentó hasta 50 °C  
 25 durante la noche. Posteriormente se enfrió el bloque, se retiró el solvente

bajo presión reducida y cada espacio se lavo (3 x 5mL) con 5% TFA / THF ,  
H<sub>2</sub> , THF, DMF y MeOH. Una vez se secó la resina bajo presión reducida,  
se adicionaron a los espacios las hidracinas apropiadas F7 (1.50 mmol, 10  
equiv), seguidas por MeOH (3.0 mL) y N,N diisopropiletilamina (0.32 mL, 1.8  
5 mmol, para aril hidracinas ) o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 gotas, para alquil hidracinas),  
creando un producto único en cada espacio de los minibloques de 4 8 –  
espacios. Las mezclas de reacción se calentaron hasta 65°C durante la  
noche. Luego se enfrió el bloque, se retiro el solvente bajo presión reducida,  
y cada espacio se lavo (3 x 5 mL) con 5% TFA /THF, THF, MeOH, DMF y  
10 THF. Luego de que la resina F5 se secó bajo presión reducida, se adiciono  
THF (1.0 mL) a cada espacio seguido por TMSCHN<sub>2</sub> 1.0 M en hexano (1.0  
mL, 14.0 equiv), agitando el bloque por 1 H. Los filtrados se drenaron bajo  
presión reducida, repitiendo el procedimiento TMSCHN<sub>2</sub>. Luego se diluyó la  
resina con NaOH / THF 2:1 2N (2.5 mL / espacio) y se calentó el bloque  
15 hasta 50°C durante la noche. se enfrió El bloque y las mezclas de reacción  
se drenaron en un plato Beckman de 48-espacios. Luego se lavo la resina  
con MeOH, DMF y THF (3.0 mL cada uno). Se drenó cada lavado dentro de  
un plato de 48 espacios, y se removió el solvente bajo presión reducida. Los  
compuestos del plato se disolvieron en DMF (1.5 mL volumen total /espacio),  
20 y se combinaron y purificaron compuestos idénticos en un sistema Gilson  
215 prep-HPLX (Método G) obteniéndose así los ácidos deseados A9 (3.0 –  
11.0 mg aislados como sales TFA), así como también, en algunos casos  
otros regioisomeros del pirazol. Los regioisomeros del pirazol 2,5 –  
disustituídos y 1,5 –disustituídos se aislaron y caracterizaron, y las  
25 estructuras isoméricas se confirmaron por el espectro COSY y NOESY. Para

el regioisomero del pirazol 2,5 -disustituidos, se observó un mejoramiento entre los protones N-aril y la cadena lateral alquilica.

### Ejemplo 58

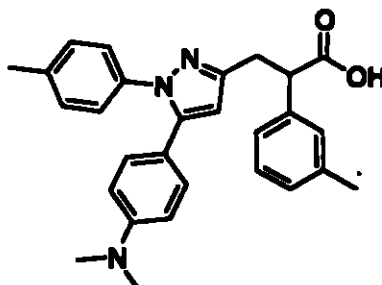
5



10 Ácido 3 - [5 -(4-benciloxi fenil) - 1 - (4 - trifluorometoxi fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 - m -tolil - propiónico

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_t$  3.58 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{33}H_{27}F_3N_2O_4$ , 572.19; m/z encontrada 573.5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 7.48 – 7.02 (m, 15H), 6.90 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.11 (dd, J=9.6, 5.6 Hz, 1H), 3.53 (dd, J=14.9, 9.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, J=14.9, 5.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

20 Ejemplo 59

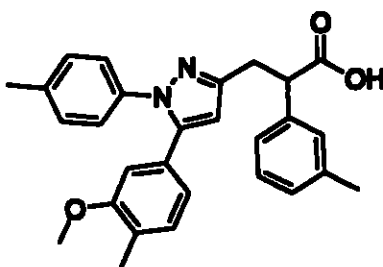


25

Ácido 3 - [5 -(4-dimetilamino fenil) - 1 p - tolil - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 - m - tolil - propiónico

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_t$  2.65 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{29}N_3O_2$ , 439.23; m/z encontrada 440.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.24 -7.03 (m, 12H), 6.24 (s, 1H), 4.15 (dd, J=9.9, 5.6 Hz, 1H), 3.54 (dd, J= 14.9 , 9.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (dd, J= 14.9 , 5.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 6H)

10 Ejemplo 60



15

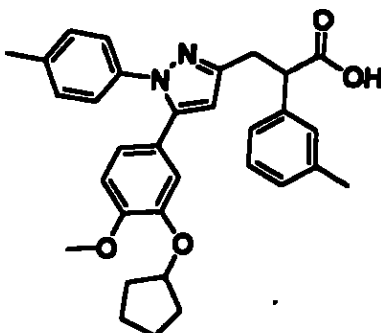
Ácido 3 - [5 -(3 -metoxi - 4 - metil - fenil) - 1 - p -tolil - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 - m -tolil - propiónico

20 El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_t$  3.30 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{28}N_2O_3$ , 440.21; m/z encontrada 441.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.24 -7.08 (m, 8H), 7.02 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.14 (dd, J= 9.4, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.54 (dd, J=15.0, 9.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=15.0 , 5.3 (Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

25

**Ejemplo 61**

5



Ácido 3 - [5 - (3 - ciclopentiloxy - 4 - metoxi - fenil) - 1 - p - tolil - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 - m - tolil - propiónico

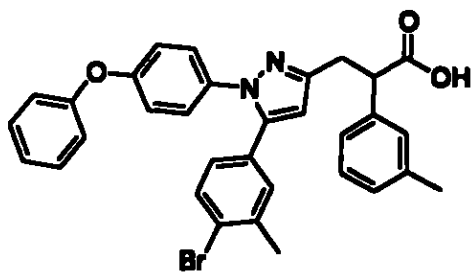
10

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_t$  3.33 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{32}H_{34}N_2O_4$ , 510.25; m/z encontrada 511.4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.25 - 7.05 (m, 9H), 6.82 - 6.79 (m, 1H), 6.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.39 (app tt J=4.8 , 4.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=9.8, 5.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (dd, J=15.0 , 9.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=15.0 , 5.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.78 - 1.78 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 4H), 1.55 - 1.45 (m, 2H)

15

**Ejemplo 62**

20

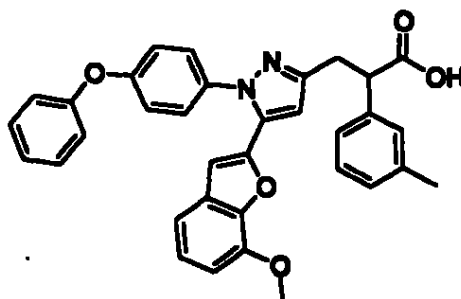


25

Ácido 3-[5-(4 - bromo 3 - metil fenil) - 1 - (4 - fenoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 -il ]-2-m-tolil propiónico

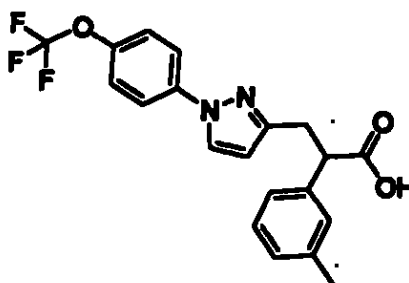
El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_t$  3.69 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{32}H_{27}BrN_2O_3$ , 566.12; m/z encontrada 567.4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.47 – 6.91 (m, 15H), 6.80 (dd,  $J=8.1$ , 2.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.13 (dd,  $J=9.7$ , 5.5 Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J=14.9$ , 9.7 Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J=14.9$ , 5.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Ejemplo 63



Ácido 3-[5-(7 - metoxi - benzofurano - 2 - il) - 1 - (4 - fenoxi fenil) - 1H - pirazol - 3 -il ]-2-m-tolil propiónico

El compuesto mencionado se preparo de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_t$  3.53 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{34}H_{28}N_2O_5$ , 433.18; m/z encontrada 434.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.01 (m, 12H), 6.80 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.14 (dd,  $J=9.2$ , 5.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.54 (dd,  $J=14.9$ , 9.2 Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J=14.9$ , 5.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

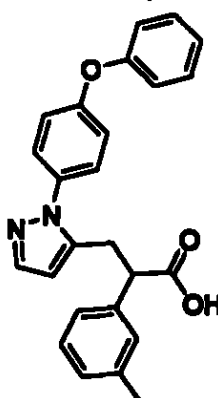
**Ejemplo 64**

5

**ácido 2 - m -tolil - 3 - [1-(4-trifluorometoxi fenil) - 1H - pirazol - 3 -il] - propiónico**

- 10 El compuesto arriba nombrado se preparó de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_f$  = 2.89 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{20}H_{17}F_3N_2O_3$ . 390.12 ; m/z encontrada 391.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz ,  $CDCl_3$ ): 7.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 7.30-7.08 (m, 6H), 6.18 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, J= 9.4, 5.9 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 15.2, 9.4 Hz 1H), 3.12 (dd, J= 15.2, 5.9 Hz ,1H), 2.35 (s, 3H).

15

**Ejemplo 65**

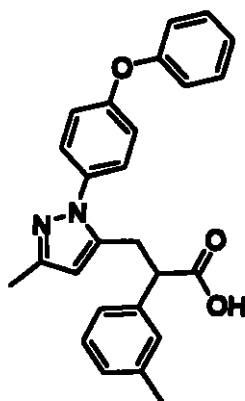
20

**ácido 3 - [2-(4-fenoxi fenil) - 2H - pirazol - 3 -il] - propiónico**

El compuesto arriba nombrado se preparó de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_f$  = 3.01 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{25}H_{22}N_2O_3$ . 398.16 ; m/z encontrada 399.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz ,  $CDCl_3$ ): 7.60 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 7.38 (t aparente, J = 7.9Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 4H), 7.10-6.92 (m, 7H),  
 5 6.20 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, J=7.6 ,7.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, J= 15.8, 8.3 Hz, 1 H), 3.00 (dd, J = 15.8, 7.1 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

### Ejemplo 66

10



15

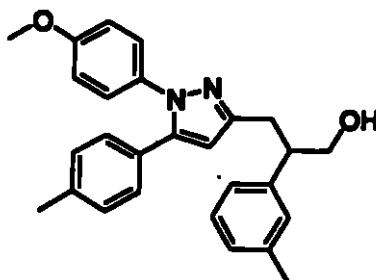
### propiónico

El compuesto arriba nombrado se preparó de acuerdo al Método 6: HPLC.  $R_f$  = (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{28}H_{24}N_2O_3$ , 412.18; m/z encontrada 413.3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz ,  $CDCl_3$ ): 7.38 (t aparente, J= 7.9 Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 4H), 7.11-6.92 (m, 7H), 6.01 (s, 1H), 3.78 (dd, J= 8.6, 6.8 Hz, 1H), 3.34 (dd, J=15.4, 6.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H). 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

25

**Ejemplo 67.**

5



ácido 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – m – tolil –  
propan – 1 – ol

10

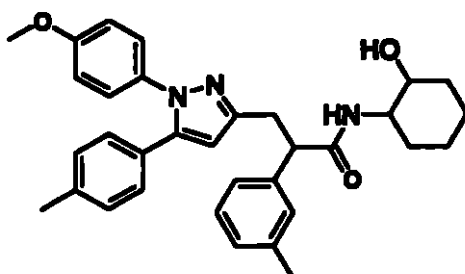
Esquema B a una solución del ácido metil ester 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – m – tolil – propiónico (Método 2 , producto obtenido del paso de alquilación anterior a la hidrólisis) (100 mg, 0.220 mmol) en THF (2.0 mL) a -78 °C, se adiciona una solución de DIBAL – H 1.0 M (0.48 mL, 0.48 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 30 horas, se llevó a temperatura ambiente y se agito por otra hora. La mezcla se adicionó luego en forma lenta, a una solución saturada de tetrahidrato tartrato de sodio potasio (500 mL) en un baño frío de hielo. La solución resultante se diluye en dietil eter (300 mL) y se agita vigorosamente hasta que se formen dos capas claras. Las capas fueron separada, se lavó la capa orgánica con salmuera (1 x 200 mL) y se seco sobre sulfato de sodio, y el solvente se retiró bajo presión reducida obteniéndose 105 mg (>99%) de 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – m – tolil – propan – 1 – ol. No se necesita más purificación. HPLC:  $R_t$ =9.96 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para  $C_{27}H_{28}N_2O_2$ , 412.54; m/z

25

encontrada 413.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.23 (m, 1 H), 7.17 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.12 (br s, 1H), 7.10-7.04 (m, 6H), 6.84 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 3.91 (dd,  $J=11.1, 5.8$  Hz, 1H), 3.83 (dd,  $J=11.1, 5.8$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.04 (dd,  $J=14.4, 5.6$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

### Ejemplo 68

10



15

N-(2-hidroxí-ciclohexil)-3-[1-(4-metoxi fenil) – 5 – p- tolil – 1H pirazol – 3 -il] – 2 – m – tolil –propionamida.

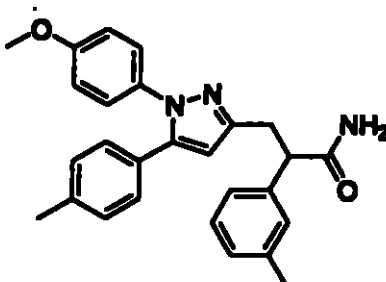
20

A una solución del ácido 3-[1-(4-metoxi fenil) – 5 – p- tolil – 1H - pirazol – 3 -il] – 2 – m – tolil –propiónico (producto del Método 2) (100 mg, 0.23 mmol) EDC (65 mg, 0.35 mmol), y HOBT (46 mg, 0.34 mmol) en DMF (4.0 mL) se adicionaron trans – 2 – aminociclohexanol hidrocioruro (52 mg, 0.34 mmol) y DIEA (0.20 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 24 horas, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaOH 1.0 N (2 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), ácido fórmico al 5% (2 x 25 mL), agua (1 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL). La capa orgánica se seco en  $Na_2SO_4$  y el solvente se retiró bajo presión reducida. La fase inversa produjo 40 mg (33%) de N-(2-hidroxí-ciclohexil) – 3

25

- [1-(4-metoxi fenil) - 5 - p tolil - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m -tolil - propionamida como una mezcla de diastómeros. HPLC:  $R_t=3.17$  (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{33}H_{37}N_3O_3$ , 523,28;  $m/z$  encontrada 524.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.92-7.85 (m, 1H), 7.26-7.10 (m, 6H), 7.05-7.01 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.32 (s, 0.5H), 6.29 (s, 0.5H), 4.42 (d,  $J = 4,7$  Hz, 0.5H), 4.34 (d,  $J = 5.4$  Hz, 0.5H), 3.90 (ddd,  $J = 5,4, 9.4, 20.3$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.24 (m, 0.5H), 3.17 (m, 0.5H), 2.85 (m, 1H), 2.30 (s, 1.5H), 2.28 (s, 1.5H), 2.27 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.13 (m, 4H), 0.97 (m, 1H).

10

**Ejemplo 69**

15

3-[1-(4-metoxi fenil) - 5 - p - tolil -1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - tolil - propionamida

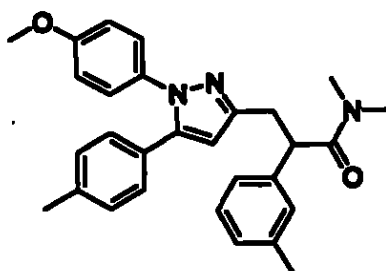
20

Una mezcla del ácido 3-[1 (4-metoxi fenil) - 5 - p - tolil -1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - tolil - propiónico (producto del Método 2) (0.10 g, 0.23 mmol) y CDI (85 mg, 0.52 mmol) en DMF (2.5 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30min. Luego la solución se enfrió a  $0^{\circ}C$ , añadiendo carbonato de amonio (99 mg, 1.0 mmol) en partes. La mezcla de reacción se llevo a temperatura

25

ambiente y se agito por otras 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavadas con agua (3 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL) y secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente removido bajo presión reducido obteniéndose 70 mg (71%) del compuesto nombrado. HPLC: R<sub>t</sub>=9.38 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 425.21; m/z encontrada 426.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7.50 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.14-7.10 (m, 3H), 7.04 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.89 (dd, J = 5.5, 9.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 5.5, 14.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

#### Ejemplo 70



3-[1-(4-metoxi fenil) - 5 - p - tolil -1H - pirazol - 3 - il] - N,N - dimetil - 2 - m - tolil - propionamida

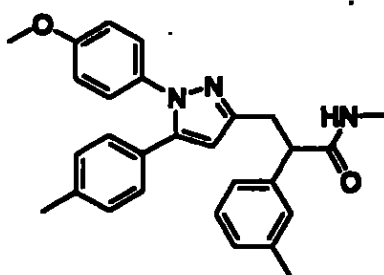
El compuesto arriba nombrado se preparó de acuerdo al Ejemplo 68, en donde se sustituye N,N -dimetilamina hidrocloreuro por trans - 2 - aminociclohexanol hidrocloreuro. HPLC. R<sub>t</sub> = 10.13 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 453.24 ; m/z encontrada 454.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz , DMSO): 7.22-7.08 (m, 7H), 7.08-7.03 (m, 3H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1 H), 4.39 (dd, J= 5.6, 9.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 8.8, 14.8 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.80 (dd, J = 5.6, 14.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

5

**Ejemplo 71**

10



3-[1-(4-metoxi fenil) - 5 - p - tolil -1H - pirazol - 3 - il] - N - metil - 2 - m - tolil - propionamida

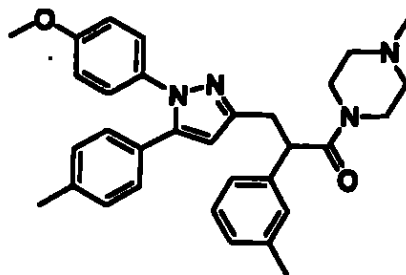
15

El compuesto arriba nombrado se preparó de acuerdo al Ejemplo 68, en donde N - metilamina hidrocioruro se sustituye por trans - 2 - aminociclohexanol hidrocioruro: HPLC.  $R_t$  = 9.62 (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{28}H_{29}N_3O_2$ . 439.23; m/z encontrada 440.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$

20

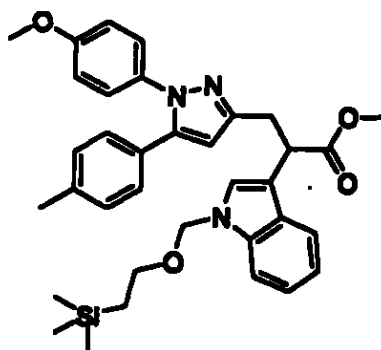
NMR (400 MHz , DMSO): 7.99 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 4H), 7.04-7.01 (m, 3H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.85 (dd, J= 5.8, 9.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 9.4, 14.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 5.7, 14.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 1.5 H), 2.53 (s, 1.5 H), 2.329 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

25

**Ejemplo 72**

3-[1-(4-metoxi fenil) - 5 - p - toliil -1H - pirazol - 3 - il] - 1 - (4-metil - piperazina - 1 - il) - 2 - m - toliil - propan - 1 ona

El compuesto arriba nombrado se preparó de acuerdo al Ejemplo 68, en donde N - metil piperazina se sustituye por trans - 2 - aminociclohexanol hidrocioruro: HPLC.  $R_t = 8.37$  (Método A). MS (ES+): masa calculada para  $C_{32}H_{39}N_4O_2$ . 508.28; m/z encontrada 509.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO): 7.24-7.17 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 4H), 7.07 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.95 (d,  $J = 9.0$  Hz 2H), 6.27(s, 1H), 4.53 (dd,  $J = 5.8, 8.8$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (dd,  $J = 5.9, 15.0$  Hz 1H), 3.05 (br s, 4H), 2.90 (br s, 4H), 2.87 (dd,  $J = 5.6, 15.0$  Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

**Ejemplo 73**

ácido metil ester 3-[1- (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 -  
[1-(2-trimetilsilanil – etoximetil) – 1 H – indol – 3 -il] - propiónico

5 A. ácido metil ester [1-(2-trimetilsilanil – etoximetil) – 1 H – indol – 3 -il] –  
acético

A una suspensión de hidruro de sodio (326 mg, 8.10 mmol) en DMF (13 mL) a 0°C se adiciono una solución del ácido metil ester (1H - indol – 3 – il) - acético (1.0 g, 5.3 mmol) en DMSO (3 mL). La mezcla se agito a 0 °C por 30  
 10 m y luego a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se adicionó SEMCl (1.35 mL, 8.41 mmol). La mezcla de reacción se agito a 0°C por 15 m y luego a temperatura ambiente por 1 H. Luego se realizó una partición de la mezcla entre agua (200 mL) y dietil eter (200 mL) seguido por una extracción adicional de la capa de agua con eter  
 15 (2 x 200 mL) y secando las capas orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Luego de retirar el solvente bajo presión reducida, el material crudo se purifico por una cromatografía flash (EtOAc/hexano) obteniéndose 1.1 g (70%) de ácido metil ester[1- (2- trimetilsilanil – etoximetil) - 1H – indol – 3 - il] – acético. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz CDCl<sub>3</sub>): 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 8.1 1H), 7.26  
 20 (m, 1 H), 7.22 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (t, J=7.9 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.0 (s, 9H).

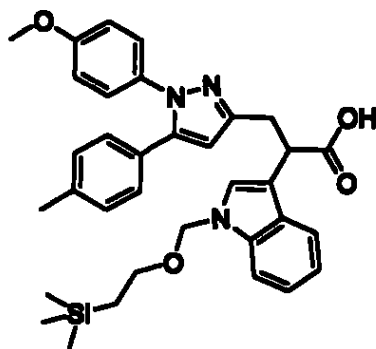
B. ácido metil ester 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] –  
2 – [1-(2 – trimetilsilanil – etoximetil) – 1H indol – 3 il] - propiónico

El compuesto arriba nombrado se sintetizó utilizando el Método 2 a partir del ácido metil ester [1-(2 -trimetilsilanil - etoximetil) - 1H - indol - 3 il] - propiónico (Paso A, 0.17 g, 0.56 mmol), 3-bromoetil-1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil - 1H-pirazol (Método 1 bromuro de pirazol, 0.10 g, 0.28 mmol), hidruro de sodio (22 mg, 0.56 mmol) y DMF (4.0 mL), obteniéndose 140 mg (84%) del ácido metil ester 3-[1-(4-metoxi - fenil) - 5 - p - tolil - 1H - pirazol - 3 -il] -2- [ 1-(2-trimetilsilanil - etoximetil) -1H - indol - 3 il]-propiónico. HPLC:  $R_t$  = 3.91 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada por  $C_{35}H_{41}N_3O_4Si$ , 595.29; m/z encontrada 596.27 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.19 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 3H), 3.25 (dd, J = 6.6, 14.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.87 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.0 (s, 9H)

15

**Ejemplo 74**

20

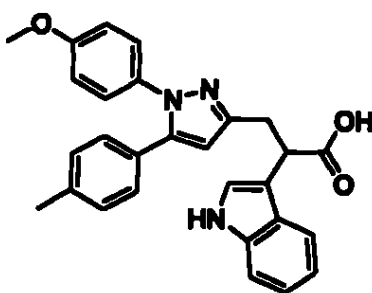


ácido 3-[1- (4-metoxi fenil) - 5 - p - tolil -1H - pirazol - 3 - il] - 2 - [1-(2 - trimetilsilanil - etoximetil) - 1H - indol - 3 il] - propiónico

25

El compuesto nombrado se sintetizó por el Método 2 a partir del ácido metil ester 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – [1-(2 – trimetilsilanil – etoximetil) – 1H indol – 3 il] - propiónico (Ejemplo 73, 0.19 g, 0.32 mmol), hidróxido de litio (40 mg. 0.96 mmol), THF (1.25 mL), agua (0.43 mL) y MeOH (0.43 mL), produciendo 167 mg (89%) del ácido 3-[1- (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – [1-(2 – trimetilsilanil – etoximetil) – 1H - indol – 3 il] - propiónico. HPLC:  $R_t = 3.66$  (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{34}H_{39}N_3O_4Si$ , 581.27;  $m/z$  encontrada 582.3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO): 7.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 – 7.04 (m, 6H), 7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.07 (dd,  $J = 6.3, 14.3$  Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.75 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 0.00 (s, 9H).

#### 15 Ejemplo 75



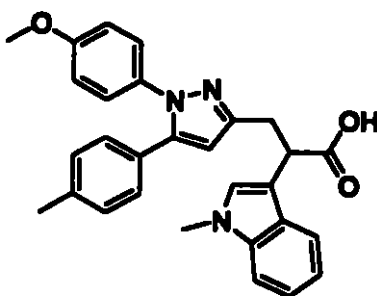
20

ácido 2 – (1H – indol – 3 – il) – 3 – [1 – (4 – metoxi – fenil) – 5 – p – tolil – 1H – pirazol – 3 il] – propiónico

Una solución del ácido 3-[1- (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 –  
 il] – 2 – [1-(2 – trimetilsilanil – etoximetil) – 1H – indol – 3 il] – propiónico  
 (Ejemplo 74, 0.17 g, 0.29 mmol) y TBAF 1.0 M (2.88 mL) en THF se calentó  
 a 60 °C por 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente,  
 5 se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con agua (3 x 30 mL) y salmuera (1  
 x 30 mL). Se seco la capa orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> , y el solvente se retiró por  
 presión reducida. El residuo crudo se purificó por HPLC fase inversa  
 produciendo 111 mg (85%) de ácido 2 –(1H –indol – 3 –il) – 3 - [1 – (4 –  
 metoxi – fenil) – 5 –p – tolil – 1H – pirazol – 3 il] – propiónico. HPLC: R<sub>t</sub>= 3.0  
 10 (Método B). MS (ES+): masa calculada para C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 451.19: m/z  
 encontrada 452.2 [M+H]<sup>+</sup> · <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 10.97 (s, 1H), 7.64  
 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.13-7.07  
 (m, 5H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz,  
 2H), 6.36 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 6.1, 9.0 Hz, 1H). 3.77 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 9.0,  
 15 14.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 6.2, 14.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

### Ejemplo 76

20



25

ácido 3-[1- (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 – il] – 2 – (1 –  
 metal – 1H – indol – 3 –il) – propiónico

**A. ácido metil ester (1 –metil – 1H – indol – 3 – il) – acético**

A una suspensión de hidruro de sodio (104 mg, 7.61 mmol) en DMF (11 mL)  
 5 se añadió una solución de ácido metil ester 1H-indol 3 – il - acético (0.50 g,  
 2.6 mmol) en DMF (5.0 mL). La mezcla se agitó por 1h seguida por la  
 adición de yoduro de metilo ((1.1 g, 7.8 mmol). La mezcla de reacción se  
 agitó por otras 18 h, se apagó, diluyó con cloruro de amonio saturado (200  
 mL), y luego se extrajo con dietil eter (3 x 100 mL). Las capas orgánicas  
 10 combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se retiró bajo presión  
 reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash  
 (EtOAc/hexano) produciendo 100 mg (19%) del ácido metil ester (1 –metil –  
 1H – indol – 3 – il) – acético después de ser purificado HPLC: R<sub>f</sub>: 8.91  
 (Método A), MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>, 203.09; m/z  
 15 encontrada 204.09 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.60 (d, J=7.9 Hz,  
 1H), 7.30 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (t, 7.4 Hz, 1H),  
 7.04 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

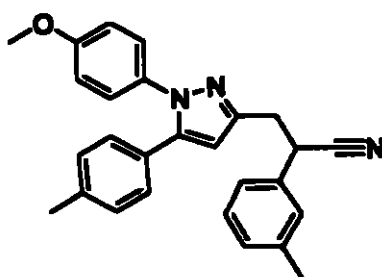
**B. ácido 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – [1-(2 –  
 20 metil -1H – indol – 3 –il) propiónico**

El compuesto se preparó según el Método 2 a partir de ácido metil ester (1 –  
 metil – 1H – indol – 3 – il) – acético (0.10 g, 0.49 mmol), 3-bromoetil-1-(4-  
 metoxi- fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol (89 mg, 0.25 mmol), hidruro de sodio (19  
 25 mg, 0.49 mmol) y DMF (4.0 mL), obteniendo el ácido metil ester 3-[1 (4-

metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – [1-(2 –metil -1H – indol – 3 –il)- propiónico, el cual no fue aislado. El ester fue convertido a un ácido *in situ* por la adición de 2.5 mL (4.9 mmol) de solución de LiOH obteniéndose 57 mg (49%) de ácido 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – [1-(2 –metil -1H – indol – 3 –il) - proplónico. HPLC:  $R_t$  = 3.23 (Método B). MS (ES+): masa calculada para  $C_{29}H_{27}N_3$  para 465.21; m/z encontrada 466.2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO): 12.15 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.17-7.10 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 3H), 6.93 (d J = 8.9 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.76 (s, 6H), 3.44 (dd, J = 14.7, 9.2 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 5.9, 14.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

#### Ejemplo 77

15



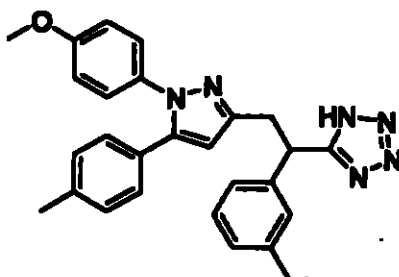
20 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – m – tolil – propionitrilo.

A una solución de 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – m – tolil – propionamida (Ejemplo 69, 0.31 g, 0.73 mmol) en piridina (0.115 mL, 1.46 mmol) y dioxano (2.0 mL) a 0°C se adiciono TFAA (0.11 mL 0.80

mmol). La solución se agito a 0°C por 30 min, y luego se llevo a temperatura ambiente con agitación por otras 3 horas. El solvente se retiro bajo presión reducida, y el residuo se re-disolvió en EtOAc (100 mL). Esta solución se lavo con agua (1X50 mL) y salmuera (1x 50 mL) y se seco con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para  
 5 luego retirar el solvente bajo presión reducida produciendo 295 mg (>99%) de 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – m – tolil – propionitrilo. HPLC: R<sub>f</sub>= 3.53 (Método B). MS (ES+): masa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O, 407.20; m/z encontrada 408.2[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7.33-7.26 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95  
 10 (d, J = 8.9 Hz 2H), 6.48 (s, 1H), 4.58 (dd, J = 5.9, 9.6 Hz 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (dd, J = 9.6, 14.6 Hz, 1 H), 3.15 (dd, J= 5.9, 14.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s,3H).

### Ejemplo 78

15



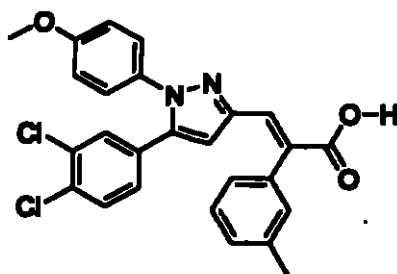
20

5 - {2 - [1-(4-metoxi fenil)-p – tolil – 1H – pirazol – 3 - il] – 1 – m – tolil – etil } – 1H – tetrazol

Se mezclaron 3-[1 (4-metoxi fenil) – 5 – p – tolil -1H – pirazol – 3 - il] – 2 – m – tolil – propionitrilo (Ejemplo 77, 0.10 g, 0.24 mmol), azuro de sodio (32 mg,  
 25

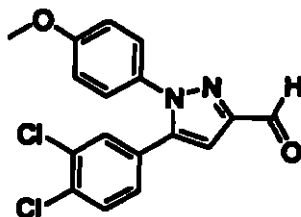
0.50 mmol) y cloruro de amonio (26 mg, 0.50 mmol) en DMF (3.0 mL) y se calentaron a 100°C por 4 días. La mezcla de reacción se enfrió, diluyó en agua (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 25 mL) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el solvente se retiró por presión reducida obteniéndose 21 mg (20%) de 5 - {2 - [1-(4-metoxi fenil)-p - tolil - 1H - pirazol - 3 - il] - 1 - m - tolil - etil } - 1H - tetrazol. HPLC: R<sub>T</sub>=3.16 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O, 450.22 ;m/z encontrado 451.2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7.25-7.17 (m, 3H), 7.12 (d, J= 7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.99 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 6.92 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.85 (dd, J= 6.7, 9.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 9.3, 14.8 Hz, 1H), 3 (dd, J = 6.4, 14.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

#### 15 Ejemplo 79



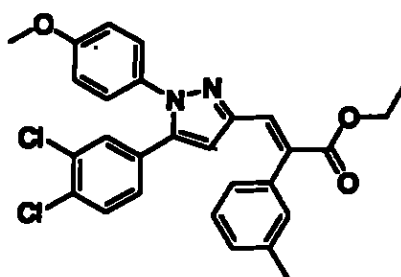
20 ácido 3 -[5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 - m - tolil - acrílico

25



**A. 5- (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - carbaldehido**

A una solución agitada de [ 5 - (3,4 dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il ]-metanol (Ejemplo 1 Paso C, 1.0 g, 2.9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 mL) bajo N<sub>2</sub> se adiciono periodianano Dess - Martin (2.1 g, 4.9 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 3 horas se adicionó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5.0 g, 20 mmol) disuelto en NaHCO<sub>3</sub> saturado (25 mL) y EtOAc (25 mL), y la mezcla se agito hasta que las capas fueron claras. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron, y el solvente se retiró bajo presión reducida para alcanzar 0.95 g (96%) de el aldehído crudo, el cual se utilizó sin purificaciones adicionales. HPLC: R<sub>t</sub> = 10.3 (Método A). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.98 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1 H), 6.88-6.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H).



**B. ácido etil ester 3 -[5- (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - tolil - acrílico**

A una solución agitada que contiene hidruro de sodio (0.20 mg, 60% en aceite mineral, 4.8 mmol) suspendida EtOH (5 mL) se adiciono etil m - toliacetato (0.87 g, 4.9 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 30 min, se adiciona 5- (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - carbaldehido (Paso A, 0.562 g, 1.63 mmol) en 2 mL de DMF. La mezcla de reacción se agita por 18 horas a 70°C. El solvente se retira bajo presión reducida y el residuo se purifica con cromatografía de sílica gel con 7:93 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener 220 mg (27.2%) de ácido etil ester 3 -[5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - tolil - acrílico. HPLC: R<sub>t</sub> = 11.76 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 506, 12; m/z encontrada 507.0. [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.83-7.80 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.19 (d, J= 4.5 Hz, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz 2H), 3.78 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.21 (t, J= 6.8, Hz, 3H).

15

C. ácido 3 -[5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - tolil - acrílico

A una solución agitada que contiene ácido etil ester 3 -[5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - tolil - acrílico (Paso B, 50 mg, 0.10 mmol) se adicionaron 2 mL de LiOH 2M. Luego de 4 h a 50°C, se retiro el solvente utilizando presión reducida y el residuo se purifico por cromatografía de sílica gel con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener 34 mg (72.3 %) del compuesto nombrado anteriormente. HPLC: R<sub>t</sub>=10.65 (Método A). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 478.09; m/z

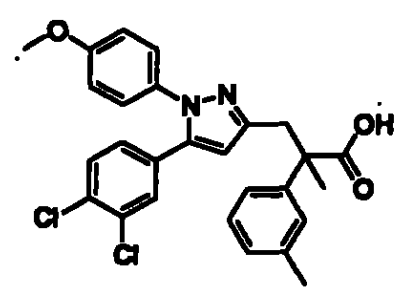
25

encontrada 479.0 [M+H]<sup>+</sup> · <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>). 7.35 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 3H), 7.09 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.88-6.88 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz 1 H), 5.45 (s, 1 H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

5

**Ejemplo 80**

10



ácido 3-[5-(3,4-dicloro fenil) - 1-(4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -metil - 2 -m - tolil - propiónico

15 A. ácido etil éster 3-[5-(3,4-dicloro fenil) - 1-(4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -metil - 2 -m - tolil - propiónico

A una solución de ácido etil éster 3-[5-(3,4-dicloro fenil) - 1-(4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - tolil - propiónico (método 2, producto del paso de alquilación antes de la hidrólisis (50 mg, 0.10 mmol) en THF (1.0 mL) a 0°C se adiciono una solución de NaHMDS 1.0 M (0.15 mL, 0.15 mmol). La solución se agitó a 0°C por 2 horas, y luego se añado yodometano (41 mg, 0.29 mmol). Después de la agitación por 1 hora la reacción se sofocó con cloruro de amonio (50 ml), y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

25

con salmuera (1 x 50 mL) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se retiró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía flash (EtOAc / hexanos) produciendo 31 mg (60%) de ácido etil ester 3-[5-(3,4-dicloro fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-m-tolil-propiónico. HPLC. R<sub>t</sub> = 3.79 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>): masa calculada para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 522.15; m/z encontrada 523.1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 4H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (d, J =13.9 Hz, 1H.), 3.17 (d, J= 13.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.12 (t, J=7.1 Hz,3H).

B. ácido 3-[5-(3,4-dicloro fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-m-tolil-propiónico

15

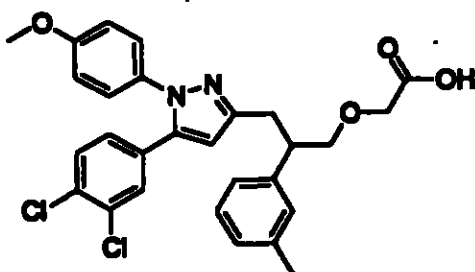
El compuesto así nombrado se preparó por el Método 2 a partir del ácido etil ester 3-[5-(3,4-dicloro fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-m-tolil-propiónico (0.11 g, 0.21 mmol.), hidróxido de litio (88 mg, 2.1 mmol), THF (2.3 mL), MeOH (0.87 mL) y agua (0.87 mL), produciendo 93 mg (90%) del ácido 3-[5-(3,4-dicloro fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-m-tolil-propiónico. HPLC: R<sub>t</sub>=3.42 (Método B). MS (ES<sup>+</sup>), masa calculada para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 494.12; m/z encontrada 495.0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO): 12.50 (s, 1H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.0 Hz, 8.4Hz, 1H), 6.97 (d, J

25

= 9,0 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (d, J=14.0Hz, 1H), 3.14 (d, J=14.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

### Ejemplo 81

5



10

ácido { 3- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - toli] - propoxi} - acético

A. ácido metil ester { 3- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) -

15 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - toli] - propoxi} - acético

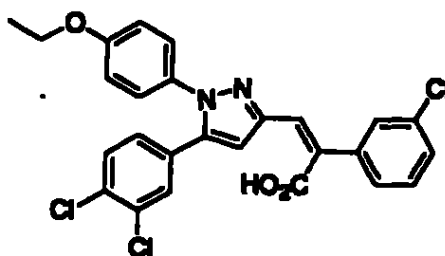
A una suspensión de hidruro de sodio (14 mg, 0.35 mmol) en THF (2.6 mL) a temperatura ambiente se le adiciona una solución de 3- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - toli] - propan - 1 - ol (preparada a partir del Método 2 intermedio alquilado como en el Ejemplo 67) (0.15 g, 0.32 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C por dos horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. Posteriormente se adiciono metil bromoacetato (98 gm, 0.64 mmol) en THF (1.0 mL). Luego de agitar por otras 2 horas, la mezcla de reacción se diluyo con cloruro de amonio saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc ( 2 x 50 mL). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL) y se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el solvente se retiró por presión reducida

B. ácido { 3- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 - m - tolil - propoxi} - acético

El compuesto nombrado se preparo por el Método 2 a partir de ácido metil ester { 3- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 - m - tolil - propoxi} - acético (23 gm, 0.043 mmol), hidróxido de litio (18 mg, 0.43 mmol), THF (0.55 mL), agua (0.19 mL) y MeOH (0.19 mL), produciendo 20 mg (91%) del ácido { 3- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 - m - tolil - propoxi} - acético. HPLC:  $R_f=3.28$  (Método B). MS (ES+), masa calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ , 524.13; m/z encontrada 525.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO): 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.18 (d, 2.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 6.5 Hz, 14.7 Hz, 1 H), 3.06 (dd, J = 8.2 Hz 14.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

20 Ejemplo 82



ácido 2-(3-cloro fenil) – 3 - [5 – (3, 4 – dicloro fenil) – 1 – (4 - metoxi – fenil)] – 1H – pirazol – 3 - il] - acrílico. pK<sub>i</sub> = 7.7

A. 5-(3,4-dicloro fenil) – 1 –(4 –etoxi-fenil) – 1H – pirazol – 3 –carbaldehído.

5

A una solución periodinato Dess Martin(2.0 g, 2.3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se adicionó una solución de [5 – (3, 4 – dicloro fenil) – 1 – (4 - metoxi – fenil) – 1H – pirazol – 3 - il] – metanol (preparada de acuerdo al Esquema A, Ejemplo 1) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente, luego fue sofocada con NaOH 1M y agitada hasta que las capas se separaron. Se retiró la capa orgánica, y la capa acuosa se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con NaOH 1 M y luego agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y concentraron para obtener el aldehído puro como un aceite café oscuro (0.59 g, 1.6 mmol, 70%), TLC (sílica gel, 1:1 EtOAc /hexanos): R<sub>f</sub> = 0.62 MS (ES+), masa calculada para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 360.04; m/z encontrada 361 [M+H]<sup>+</sup> · <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, J 7.0 Hz, 3H), 4.06 (q, J = 7.0 Hz), 6.92 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 10.05 (s, 1H). 10.05 (s, 1H).

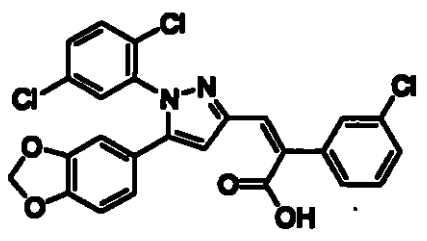
20 B. ácido 2-(3-cloro fenil) – 3 - [5 – (3, 4 – dicloro fenil) – 1 – (4 - metoxi – fenil)] – 1H – pirazol – 3 - il] - acrílico.

A una mezcla de 5-(3,4-dicloro fenil) – 1 –(4 –etoxi-fenil) – 1H – pirazol – 3 – carbaldehído (0.33 g, 0.91 mmol) y ácido 3 –clorofenil acético (0.23 g, 1.4 mmol) se adicionaron anhídrido acético (0.8 mL) y TEA (0.8 mL). La mezcla

25

de reacción se agito durante la noche a temperatura ambiente, luego el TEA se retiro bajo presión reducida. La mezcla resultante se purifico en sílica gel (MPLC, 0 – 5%, MeOH /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir exclusivamente el producto E alqueno como una espuma café (0.21 g, 46%). El alqueno se disolvió en CHCl<sub>3</sub> (10 mL), luego se coloco la solución en tubos de cuarzo y se sometieron a luz ultravioleta durante la noche. El solvente se retiro para producir el ácido fenil acrílico deseado como una mezcla de isómeros E y Z (-1:1). Los isómeros fueron separados por el preparativo HPLC fase inversa (acetonitrilo / agua) para producir el producto puro Z ( 0.033 g 0.084 mmol, 15%) y E alquenos (0.043 g, 0.084 mmol, 20%), isómero Z. TLC (sílica gel, 9:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH ): R<sub>f</sub>: 0.26 . HPLC: R<sub>t</sub>=7.35. MS (ES+), masa calculada para C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 512.05; m/z encontrada 513 [M+H]<sup>+</sup> . <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz) 6.72 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.47 (m, 1H).

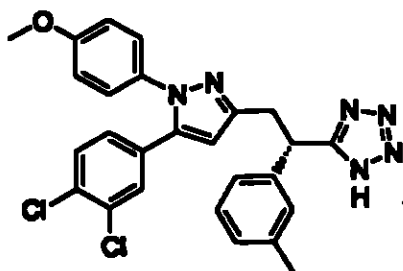
Ejemplo 83



Acido 3 - [5-Benzo - [1,3] dioxol - 5 -il - 1- (2,5 - dicloro fenil) - 1H - pirazol  
- 3 - il] - (3 - cloro fenil) - acrilico

El compuesto nombrado se preparo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 82 a partir de [5-Benzo - [1,3] dioxol - 5 -il - 1- (2,5 - dicloro fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - metanol (preparado de acuerdo al Esquema A y el Ejemplo 1). HPLC:  $R_t = 5.86$ . MS (ES+); masa calculada para  $C_{25}H_{15}Cl_3N_2O_4$ , 512.01;  $m/z$  encontrada 513.0  $[M + H]^+$ .  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.48 (br s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.06 (E, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.68 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.99 (s, 2H).

#### 10 Ejemplo 84



5-[2-[5-(3,4-dicloro fenil) - 1-(4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 1 -m - tolil - etil] - 1H - tetrazol.  $pK_i = 8.0$

20

A. N-(2-ciano - etil) - 3-[5-(3,4 - dicloro fenil) - 1-(4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 2 -m - tolil - propionamida.

En un recipiente (reactor) de base redonda y 3 cuellos se adiciono, bajo  
25 nitrogeno, acido 3-[5-(3,4 - dicloro fenil) - 1-(4 - metoxi - fenil) - 1H -

pirazol – 3 - il] – 2 – m – tolil – propiónico (5.0 g, 9.9 mmol, 1.0 equiv), EDC (4.7 g, 24.7 mmol, 2.5 equiv ) y HOBT (3.3 g, 24.7 mmol, 2.5 equiv). A esta mezcla se adiciono DMF (50 mL) seguido por 3 – aminopropanonitrilo (1.9 g, 24.7 mmol, 2.5 equiv) y diisopropiletilamina (6.8 mL, 39.6 mmol, 4.0 equiv). Luego de agitar durant la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con HCl 1N (100 mL), H<sub>2</sub>O (100 ml), NaHCO<sub>3</sub> 10% (100 mL), H<sub>2</sub>O (100 mL) y luego salmuera (100 mL), y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> . El solvente se retiro por presión reducida, obteniéndose 5.35 g (>99%) de la amida deseada, la cual se utilizo en el paso siguiente sin purificación. HPLC: R<sub>t</sub> = 7.89 MS (ES+); masa calculada para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 532.14; m/z encontrada 533.3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.10 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J= 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.09 (t, J= 6.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)..

B. 3-(5-{2-[5 – (3, 4 – dicloro fenil) – 1 – (4 - metoxi – fenil) – 1H – pirazol – 3 - il] – 1 – m – tolil – etil} – tetrazol – 1 – il) – propionitrilo

En un recipiente (reactor) de base redonda y 3 cuellos se adiciono, bajo nitrogeno N – 2 – ciano – etil) – 2 - [5 – (3, 4 – dicloro fenil) – 1 – (4 - metoxi – fenil) – 1H – pirazol – 3 - il] – 2 – m - propionamida (4.0 gm 7.5 mmol, 1.0 equiv) y trifenil fosfina (4.91 g, 18.8 mmol, 2.5 equiv). Se adicionó acetonitrilo y la mezcal se agito a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se adicionó lentamente,

via jeringa azodicarboxilato (3.79 mL, 18.8 mmol, 2.5 equiv). La mezcla resultantes se agito 5 min, luego se adicionó trimetilsilil azuro (3.0 mL, 22.5 mmol, 3 equiv) utilizando una jeringa durante 20 min. La solución resultante se llevo a temperatura ambiente y se agito por 30 min, seguido por un calentamiento a 50 °C por 14 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y luego a 0°C, y se adicionó una solución de nitrito de sodio (685 mg) en agua (3.3 mL). Luego de 20 min se adicionó una solución de nitrato de amonio cerico (5.5 g) en agua (15.5 mL), y la mezcla se agito por otros 30 min. La mezcla de reacción se adiciono leugo a agua (200 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo crudo se purifico luego por cromatografia flash (3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / EtOAc) obteniéndose así 2.1 g (50%) de el tetrazole protegido deseado. HPLC: R<sub>t</sub> = 8.18 min MS (ES+); masa calculada para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 557.15; m/z encontrada 558.3 [M + H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.30 (d, J= 8.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.15 (m, 3H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.75 (dd, J=10.2, 5.3 Hz, 1), 4.44 (m, 2H), 3.92 (dd, J= 15.2, 10.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 15.2, 5.3Hz, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

20

C. 5- {2- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazole - 3 - il] - 1 -m - toliil - etil} - 1H - tetrazole.

Se disuelve . 3-(5- {2- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazol - 3 - il] - 1 -m - toliil - etil} - tetrazol - 1 - il) - propionitrilo (1.5 g,

25

2.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL), Luego se adiciona DBU (2.9 mL, 18.9 mmol, 7.0 equiv) y la solución resultante se agita a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla de reacción se diluye luego en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200mL) y se lava con HCl 1N (2 x 100 mL) y luego con agua (100 mL), se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra. El residuo crudo se purifica con cromatografía flash (1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / EtOAc) produciendo 1.3 gms (95%) de 5- {2- [5 - (3, 4 - dicloro fenil) - 1 - (4 - metoxi - fenil) - 1H - pirazole - 3 - il] - 1 -m - toli] - etil} - 1H - tetrazole. HPLC:  $R_t = 5.31$  min. MS (ES+); masa calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6$ , 504.12; m/z encontrada 505.3  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (m, 3H), 6.88 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 9.0, 3.6 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 14.8, 8.5 Hz 1H), 3.42 (dd, J = 15.4, 3.6 Hz, 1H). 2.31 (e, 3H).

## 15 Método de Ensayo

### Cultivo Celular

Las celula CHO - K1 que habian resistido la transfeccion estable con el receptor CCK-1, crecieron en DMEM suplementado con L-glutamina (2mM), penicilina (50 unidades / mL) y estreptomycin (50  $\mu\text{g}$  /mL). Las celulas se cultivaron bajo selección continua G418 (2 mM) y se recogieron utilizando una espátula de caucho para celda. Las celulas CHO-K1 se sub - cultivaron un maximo de 10 veces antes de ser reimplantadas del material original.

### Preparacion de la membrana.

Las membranas se prepararon a partir de las celulas CHO – K1 que fueron transfectadas de forma estable. Los granulos de celulas congeladas (-40 °C) se derritieron en 14 mL de solución amortiguadora A (10 mM HEPES, 130 mM, NaCl, 4.7 mM KCl, 5 mM MgCl, 1 mM EGTA y 15.4 mg/100 mL de bacitracin a pH 7.2 ) adaptado a partir de Harper y otros (Br. J. Pharmacol. (1998)118, pp 1717—1726). Los pelets derretidos se homogenizaron utilizando un Polytron PT 10 (7 X 1 s). Los homogenados se centrifugaron por 5 min a 1500 rpm (600 X g), y los granulos resultantes se desecharon. Los sobrenadantes se re-centrifugaron con el fin de recoger los pelets de membrana receptora (25 min 15,000 rpm; 39,800 X g), los cuales se re – suspendieron en una solución bufer A

### 15 Condiciones de Encubacion

Todos los ensayos se llevaron a cabo en platos de 96 - espacios (platos de filtro de miliporos GF/B) utilizando una solución buffer o amortiguadora A, con 0.3 µM PD – 134,308 para las diluciones. El ligando receptor CCK – 2 se incluyo para eliminar la contribución de este subtipo de receptor al enlace. Para llevar a cabo optimos experimentos de determinación de numero de celulas, se encubo 20 pm de una solución [125]-BH-CCK-8S (50 µL 60 pM con un rango de concentraciones de celulas (2.5 X 10<sup>5</sup> a 12 X 10<sup>5</sup> celulas / recipiente) en un volumen total de 150 µL. Se determino un enlace total de [125]-BH-CCK-8S en presencia de 15 µL de 100 µM 2-naftalenosulfonil L-

aspartil – (2-fenetil ) amida (2-NAP: vease RA. Hull y otros autore., Br. J. Pharmacol, (1993)108, pp 734—740), un receptor CCK-1 selectivo antagonista que esta sin relacion estructural al radioligando [125]-BH-CCK-8S . La preparacion del ensayo se encubo por 1 hora a 21 +/- 3 °C, y luego  
5 el ensayo se termino con una filtración rapida de la preparacion pajo presión reducida. Los filtros cargados se lavaron tres veces utilizando PBS sin dilucion (100µL), y luego los residuos se transfirieron a tubos de cintilacion de 5 mL. La radioactividad de enlace se determino con un contador gamma (tiempo de conteo = 1 Min). A partir de estos experimentos una se  
10 escogieron un concentración de celulas de 1 granulo en 40mL de solución bufer (2.5 X 10<sup>6</sup> celulas/mL)para ser utilizadas en otros ensayos (abajo). Para validar la concentración del radioligando y el tiempo de encubacion para el ensayo, se llevaron a cabo estudios de saturación y enlace cinetico (vease M.F. Morton, The Pharmacological Characterization of  
15 Cholecystokinin Receptors in the Human Gastrointestinal Tract. PhD Thesis, University of London, 2000). La afinidad de los compuestos nuevos se estimo por encubacion de las preparaciones de membrana con 15 µL de ligando (0.1 pM—1 mM) por 60 min a 21 +/- 3°C. El ensayo se termino de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente.

20

#### Analisis de datos

Los valores de pki se determinaron utilizando la ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem Pharmacol (1973) 22 pp 3098—3108):

25

$$IC_{50}$$

$$K_1 = 1 + [L] / K_d$$

Para sobrellevar los problemas asociados con el analisis de datos asistidos  
5 por un computador para los compuestos con baja afinidad, los datos  
obtenidos en el estudio fueron sopesados de acuerdo al método descrito por  
Morton (200). En resumen , 100% y 0% de enlaces especificos se definieron  
independientemente utilizando un total de enlace y enlaces obtenidos en  
presencia de una alta concentración del antagonista de referencia, 2-NAP.

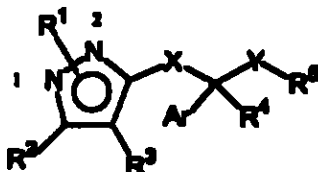
10

Habiendo descrito la invencion con detalles especifico y ejemplificado de tal  
manera que pueda ser llevado a la practica, es aparente que aquella  
persona versada en el estado de la tecnica, que se pueden realizar  
innumerables variaciones, aplicaciones, modificaciones y extensiones de los  
15 principios basicos involucrados, sin alejarse de su objetivo o alcance. Es de  
entenderse que lo anterior es simplemente a manera de ejemplo y que el  
presente invento no se limita a la forma especifica de los arreglos de las  
partes aquí descritas y mostradas.

# LO QUE SE REVINDICA ES:

1. Un receptor modulador CCK – 1 que tiene por formula general:

5



10 en donde

R<sup>1</sup> es un sustituyente de posición 1- o 2- seleccionado del grupo formado por hidrogeno,

a) fenil, opcionalmente mono – di – o tri sustituido con R<sup>p</sup> o mono sustituido en carbonos adyacentes con –OC<sub>1-4</sub>alquileno O<sup>+</sup>; R<sup>p</sup> se selecciona del grupo formado por - OH, -C<sub>1-6</sub> alquil, -OC<sub>1-5</sub>alquil, -C<sub>3-6</sub>cicloalquil, -OC<sub>3-6</sub>cicloalquil, - CN – NO<sub>2</sub> – N(R<sup>y</sup>)R<sup>2</sup> (en donde R<sup>y</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H o C<sub>1-6</sub>alquil, o pueden ser tomados ambos con el nitrogeno o la union para formar otro anillo de hidrocarburo alifatico, teniendo dicho anillo 5 a 7 miembros, y opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>2</sup>, - (N-R<sup>h</sup>)COR<sup>i</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)SO<sub>2</sub> C<sub>1-6</sub> alquil (en donde RR<sup>i</sup> es H o C<sub>1-6</sub>alquil), - (C=O)C<sub>1-6</sub>alquil, -

b) fenil o piridil fusionado a dos miembros adyacentes del anillo a un porción de hidrocarburo de tres miembros para formar un

25

- anillo aromático fusionado de cinco miembros, cuya porción tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>S$ ,  $>NH$  o  $>N(C_{1-4}alquil)$  y cuya porción tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado por  $N$ , los anillos fusionados
- 5 opcionalmente mono -, di - o tri - sustituidos con  $R^P$ ;
- c) fenil fusionado a dos miembros de anillos adyacentes a una porción de hidrocarburo de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros cuya porción tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por  $N$ , los anillos
- 10 fusionados opcionalmente mono -, di - o tri - sustituidos con  $R^P$ ;
- d) naftil, opcionalmente mono -, di - o tri - sustituido con  $R^P$
- e) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene cinco átomos anillo que tiene un átomo de carbón, el cual es el punto
- 15 de unión, con un átomo de carbón reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$  o  $>N(C_{1-4}alquil)$ , teniendo hasta dos átomos de carbono adicionales reemplazados por  $N$ , opcionalmente mono -, di - o tri - sustituido con  $R^P$  y opcionalmente benzofusionado en la
- 20 condición de que dos o menos de dichos átomos de anillo de carbono se reemplazan con un heteroátomos, en donde la porción benzofusionada es opcionalmente mono -, di - o tri - sustituido con  $R^P$ ;
- f) un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene seis átomos de carbono, teniendo un átomo de carbono que es el
- 25 punto de enlace, con uno o dos átomos de carbono

reemplazados con N, opcionalmente mono -, di - o tri - sustituido con  $R^p$  y opcionalmente benzofusionado, en donde la porción benzo fusionada es opcionalmente mono -, di - o tri - sustituido con  $R^p$

5 g) adamantanyl o  $C_{5-7}$ cicloalquil monociclito, teniendo opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con  $>O$ ,  $>NH$  o  $>N(C_{1-4}alquil)$  y teniendo opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo;

h) un  $C_{1-6}$  alquil;

10 i)  $C_{1-4}alquil$ , mono sustituido por un sustituyente seleccionado del grupo formado por cualquiera de los nombrados en a) hasta g);

$R^2$  se selecciona del grupo formado por hidrogeno,

a) Un  $C_{1-6}$  alquil

15 b) adamantanyl o  $C_{5-7}$ cicloalquil monociclito, teniendo opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con  $>O$ ,  $>NH$  o  $>N(C_{1-4}alquil)$  y teniendo opcionalmente uno o dos enlaces insaturados en el anillo;

$R^q$  se selecciona del grupo formado por - OH,  $-C_{1-6}alquil$ ,  $-OC_{1-6}alquil$ ,  $-C_{3-6}cicloalquil$ ,  $-OC_{3-6}cicloalquil$ , - CN -  $NO_2$  - N ( $R^y$ )

20  $R^2$  (en donde  $R^y$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de H o  $C_{1-6}alquil$ , o pueden ser tomados ambos con el nitrógeno o la unión para formar otro anillo de hidrocarburo alifático, teniendo dicho anillo tiene 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado por  $>O$ ,  $=N-$ ,  $>ANH$  o  $>N(C_{1-4}alquil)$  y

25 opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el

- anillo),  $-(C=O)N(R^y)R^z$ ,  $-(N-R^b)COR^t$ ,  $-(N-R^b)SO_2 C_{1-6}alquil$  (en donde  $R^t$  es H o  $C_{1-6}alquil$ ),  $-(C=O) C_{1-6}alquil$ ,  $-(S(=O)_n- C_{1-6}alquil$  ( en donde n es seleccionado de 0, 1 o 2),  $-SO_2N(R^y)R^z$ ,  $-SCF_3$ , halo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-COOH$  y  $-COOC_{1-6}alquil$ ;
- 5 c) fenil, opcionalmente, mono-, di- o tri-sustituido con  $R^q$  o monosustituido sobre carbonos adyacentes con  $-OC_{1-4}alquilenO-$ ;
- d) fenil o piridil unido a dos miembros del anillo adyacente o a tres mitades de miembros hidrocarbonatos para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha mitad
- 10 tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$  o  $N(C_{1-4}alquil)$  la cual tiene hasta un átomo de carbono opcionalmente reemplazado por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $R^q$ ;
- 15 e) fenil unido a dos miembros del anillo adyacente para formar una mitad hidrocarbonada provista de cuatro miembros para formar un anillo aromático de seis miembros unidos, dicha mitad tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fusionados, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos
- 20 con  $R^q$ ;
- f) naftil, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $R^q$ ;
- g) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, el cual tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono
- 25 reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$  o  $N(C_{1-6}alquil)$ , teniendo hasta un

- átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, opcionalmente mono o di sustituido con  $R^q$  y opcionalmente benzofusionado, con la condición que dos o cuantos menos de dichos átomos de carbono en el anillo estén reemplazados por un heteroátomo, donde la mitad benzofusionada esta
- 5 opcionalmente mono-, di- o tri- sustituidos con  $R^q$ ;
- h) un grupo hidrocarbonato aromático monocíclico que tiene un anillo de seis átomos, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono
- 10 reemplazados por N, opcionalmente mono- o di- sustituido con  $R^q$  y opcionalmente benzofusionado, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $R^q$ ; y
- i) un alquil  $C_{1-4}$  monosustituido por un sustituyente seleccionado
- 15 del grupo que consiste de cualquiera de b) a h);
- $R^3$  es seleccionado del grupo que consiste de H, halo, alquil $C_{1-3}$  y  $-CF_3$ ;
- X es un alquilenio $C_{1-4}$  o un alquenileno lineal  $C_{2-4}$  o un alquinileno lineal  $C_{2-4}$  o un alquilenio lineal  $C_{0-3}-CH=$  ( donde  $R^4$  es un enlace covalente), opcionalmente mono
- 20 o disustituido con un alquil  $C_{1-4}$ ;
- Y es un enlace covalente o un alquilenio  $C_{1-4}$  o un alquenileno lineal  $C_{2-4}$  o un alquinileno lineal  $C_{2-4}$  opcionalmente mono- o di-sustituido con un alquil $C_{1-4}$ ;
- $R^4$  es seleccionado del grupo que consiste de H, halo o alquil $C_{1-3}$  o un enlace
- 25 covalente donde X es un alquilenio lineal  $C_{0-3}-CH=$ ;

Ar es seleccionado del grupo que consiste de:

a) fenil, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con  $R^f$  o monosustituido sobre carbonos adyacentes con  $-OC_{1-4}alquilenO-$ ;

5  $R^f$  es seleccionado del grupo que consiste de  $-OH$ ,  $-alquilC_{1-6}$ ,  $-O alquilC_{1-6}$ ,  $-cicloalquilC_{3-6}$ ,  $-OcicloalquilC_{3-6}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^y)R^z$  (en donde  $R^y$  y  $R^z$  son independientemente seleccionados de H o  $alquilC_{1-6}$  o puede ser tomados junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonato

10 alifático de otra manera, dicho anillo tiene de 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado con  $>O$ ,  $=N$ ,  $>NH$  o  $>N(alquilC_{1-4})$  y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo,  $-(C=O)N(R^y)R^z$ ,  $-(N-R^h)COR^t$ ,  $-(N-R^h)SO_2alquilC_{1-6}$  ( en donde  $R^t$  es H o  $alquil C_{1-6}$ ),  $-(C=O)$

15  $alquilC_{1-6}$ ,  $-(S(=O)_n- alquilC_{1-6})$  ( donde n es seleccionado de 0, 1 o 2),  $-SO_2 N(R^y)R^z$ ,  $-SCF_3$ , halo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-COOH$  y  $-COOC_{1-6}alquil$ ;

b) fenil o piridil fusionados a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de tres miembros para

20 formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros , dicha mitad tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ;  $>NH$  o  $>N(alquilC_{1-4})$  tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-, di- o tri- sustituidos con  $R^f$ ;

- 5 c) fenil fusionado a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha mitad tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-,di- o tri-sustituidos con  $R^f$ ;
- d) naftil, opcionalmente mono-,di- o tri-sustituidos con  $R^f$ ;
- 10 e) un grupo hidrocarbonato aromático monocíclico que tiene un anillo de cinco átomos ,que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ;  $>NH$  o  $>N(\text{alquilC}_{1-4})$ , que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, opcionalmente mono-,di- o tri-sustituidos con  $R^f$  y opcionalmente benzofusionado con la condición de que dos o
- 15 cuantos menos de dichos átomos de carbono del anillo estén reemplazados por un heteroátomo, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituida con  $R^f$ ; y
- 20 f) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono-, o di-sustituidos con  $R^f$  y opcionalmente benzofusionados, donde la mitad benzofudsdionada está opcionalmente mono-,di-sustituida con
- 25  $R^f$ ;

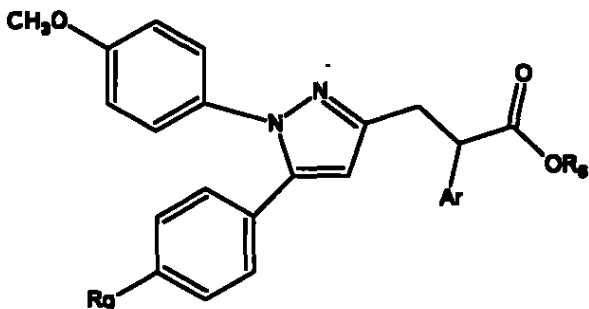
$R^5$  es seleccionado del grupo que consiste de:

- a)  $-\text{COOR}^6$ , donde  $R^6$  es seleccionado del grupo que consiste de H y alquil  $-\text{C}_{1-4}$ ,
- b)  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquil $\text{C}_{1-6}$  y cicloalquil $\text{C}_{3-6}$  opcionalmente hidroxi-sustituidos o  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser tomados junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonato alifático de otra manera, dicho anillo tiene de 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado con  $>\text{O}$ ,  $=\text{N}-$ ,  $>\text{NH}$  o  $\text{N}(\text{alquilC}_{1-4})$  y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo;
- c)  $-\text{NHCOR}^9$ ,  $-\text{N}(\text{alquil C}_{1-4})\text{COR}^9$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{alquil C}_{1-4})\text{SO}_2\text{R}^{10}$ , donde  $R^9$  es seleccionado del grupo que consiste de H, alquil $\text{C}_{1-4}$  y  $-\text{OalquilC}_{1-4}$  y  $R^{10}$  es seleccionado del grupo que consiste de  $-\text{CF}_3$  y - alquil  $\text{C}_{1-4}$ ;
- d) tetrazolil, 3-hidroxi-isoxazol-5-il,  $2H$ -[1,2,4]triazol-3-il, sulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il, sulfanil,  $2H$ -[1,2,4]triazol-3-sulfinil,  $3H$ -[1,2,3]triazol-4-il, sulfanil,
- e)  $-\text{SalquilC}_{1-3}\text{COOR}^6$ ,  $-\text{OalquilC}_{1-3}\text{COOR}^6$ ,  $-\text{OalquilC}_{1-3}\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $-\text{OalquilC}_{1-3}$ -tetrazolil, y
- f)  $-\text{CN}$  y  $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{OH}$ ;

y enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos,

excepto, dicho modulador receptor CCK-1 no incluye mezclas racémicas de

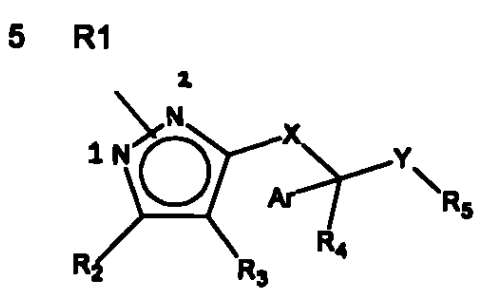
compuestos de la fórmula general:



donde R<sup>q</sup>, Ar y R<sup>6</sup> son seleccionados concurrentemente del grupo que consiste de:

|    |     |                  |                       |                                  |
|----|-----|------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 5  | CP# | R <sup>q</sup>   | Ar                    | R <sup>6</sup>                   |
|    | R1  | -Cl              | fenil-                | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|    | R2  | -Cl              | 3,4-diMeo-fenil-      | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|    | R3  | -Cl              | 4-Meo-fenil-          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|    | R4  | -CH <sub>3</sub> | 2-naftil-             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 10 | R5  | -CH <sub>3</sub> | 1-naftil-             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|    | R6  | -CH <sub>3</sub> | 2-MeO-fenil-          | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|    | R7  | -CH <sub>3</sub> | 2-piridil             | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|    | R8  | -CH <sub>3</sub> | 2-carboximetil-fenil- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|    | R9  | -CH <sub>3</sub> | 3-piridil-            | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 15 | R10 | -Cl              | 4-Meo-fenil-          | -H                               |
|    | R11 | -Cl              | 3,4-diMeO-fenil-      | -H                               |
|    | R12 | -CH <sub>3</sub> | 2-naftil              | -H                               |
|    | R13 | -CH <sub>3</sub> | 1-naftil              | -H                               |
|    | R14 | -CH <sub>3</sub> | 2-MeO-fenil           | -H                               |
| 20 | R15 | -CH <sub>3</sub> | 2-carboxi-fenil-      | -H                               |

2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un modulador de receptor CCK-1 que tiene la fórmula general:



En donde:

R<sup>1</sup> es un sustituyente en la posición 1 o 2 seleccionado del grupo consistente de hidrógeno,

- a) fenil, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R<sup>p</sup> o monosustituido sobre el carbonos adyacentes con -Oalquilenoc<sub>1-4</sub>O-; R<sup>p</sup> es seleccionado del grupo consistente de -OH, -alquilC<sub>1-6</sub>, -O alquilC<sub>1-6</sub>, -cicloalquilC<sub>3-6</sub>, -OcicloalquilC<sub>3-6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup> (donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son independientemente seleccionados del H o alquilC<sub>1-6</sub>, o puede ser tomado junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonado alifático de otra manera, dicho anillo tiene 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N (R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)COR<sup>i</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)SO<sub>2</sub>alquilC<sub>1-6</sub> ( en donde R<sup>i</sup> es H o alquilC<sub>1-6</sub>), -(C=O)alquilC<sub>1-</sub>

- a.  $-(S=(O)_n)-\text{alquilC}_{1-6}$  ( donde n es seleccionado de 0,1 o 2),  $-SO_2$ ,  $N(R^y)R^z$ ,  $-SCF_3$ , halo,  $-CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-COOH$  y  $-COOC_{1-6}\text{alquil}$ ;
- 5 b) fenil o piridil fusionados a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de 5 miembros, dicha mitad tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$  o  $N(\text{alquilC}_{1-4})$ , la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, los anillos
- 10 fusionados opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $R^p$ ;
- c) fenil unido a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha mitad tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos
- 15 fusionados, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $R^p$ ;
- d) naftil, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con  $R^p$ ;
- e) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene un anillo de cinco átomos ,que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ;  $>NH$  o  $>N(\text{alquilC}_{1-4})$ , que tiene hasta
- 20 dos átomos de carbono adicionales opcionalmente reemplazados por N, opcionalmente mono-,di- o tri-sustituidos con  $R^p$  y opcionalmente benzofusionados con la condición de que dos o cuantos menos de dichos átomos de carbono del
- 25 anillo estén reemplazados por un heteroátomo, donde la mitad

- benzofusionada está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituida con R<sup>P</sup>;
- 5 f) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono-, o di-sustituidos con R<sup>P</sup> y opcionalmente benzofusionado, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-,di-sustituida con R<sup>P</sup>;
- 10 g)adamantanil o cicloalquilC<sub>5-7</sub> monocíclico, opcionalmente teniendo uno o dos miembros de carbono opcionalmente reemplazados por >O, >NH o >N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente teniendo uno o dos enlaces insaturados en el anillo;
- h) un alquilC<sub>1-6</sub>;
- 15 i) un alquilC<sub>1-4</sub> , monosustituido por un sustituyente seleccionado del grupo consistente de cualquiera de a) a g);
- R<sup>2</sup> es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno,
- a) alquilC<sub>1-6</sub>;
- b)adamantanil o cicloalquilC<sub>5-7</sub> monocíclico, opcionalmente
- 20 teniendo uno o dos miembros de carbono opcionalmente reemplazados por >O, >NH o >N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente teniendo uno o dos enlaces insaturados en el anillo;
- R<sup>q</sup> es seleccionado del grupo consistente de -OH, alquilC<sub>1-6</sub>, -OalquilC<sub>1-6</sub>, -OcicloalquilC<sub>3-6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup> (donde R<sup>y</sup> y
- 25 R<sup>z</sup> son independientemente seleccionados del H o alquilC<sub>1-6</sub>, o

- puede ser tomados junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonado alifático de otra manera, dicho anillo tiene 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado con  $>O$ ,  $=N$ -,  $>NH$  o  $N(\text{alquilC}_{1-4})$  y opcionalmente
- 5 tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -  
 $(C=O)N(R^y)R^z$ ,  $-(N-R^b)COR^t$ ,  $-(N-R^b)SO_2\text{alquilC}_{1-8}$  ( en donde  $R^t$   
 es H o  $\text{alquilC}_{1-8}$ ),  $-(C=O)\text{alquilC}_{1-8}$ ,  $-(S=(O)_n)\text{-alquilC}_{1-8}$  ( donde  
 n es seleccionado de 0,1 o 2),  $-SO_2 N(R^y)R^z$ ,  $-SCF_3$ , halo,  $-CF_3$ ,  
 $-OCF_3$ ,  $-COOH$  y  $-COOC_{1-8}\text{alquil}$ ;
- 10 c) fenil, opcionalmente mono-, di- o tri- sustituido con  $R^q$  o  
 monosustituido sobre carbonos adyacentes con  $-O\text{alquileo C}_{1-4} O-$ ;
- d) fenil o piridil unidos a dos miembros del anillo adyacente para  
 una mitad hidrocarbonada provista de tres miembros para  
 15 formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha  
 mitad tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  
 $>NH$  o  $>N(\text{alquilC}_{1-4})$  y tiene hasta un átomo de carbono  
 adicional, opcionalmente reemplazado por N, los anillos  
 fusionados opcionalmente mono-, di-, tri-sustituidos con  $R^q$ ;
- 20 e) fenil fusionado a dos miembros del anillo adyacente para una  
 mitad hidrocarbonada provista de cuatro miembros para formar  
 un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha mitad  
 tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los  
 anillos fusionados, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos  
 25 con  $R^q$ ;

- f) naftil, opcionalmente sustituido con  $R^q$ ;
- g) un grupo hidrocarbonato aromático monocíclico que tiene un anillo de cinco átomos, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ,  $>NH$  o  $>N(\text{alquilC}_{1-6})$ , que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, opcionalmente mono-, di-sustituidos con  $R^q$  y opcionalmente benzofusionados con la condición de que dos o cuantos menos de dichos átomos de carbono del anillo estén reemplazados por un heteroátomo, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituida con  $R^q$ ;
- h) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono-, o di-sustituidos con  $R^p$  y opcionalmente benzofusionados, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di-sustituida con  $R^q$ ;
- y
- i) un  $\text{alquilC}_{1-4}$ , monosustituido por un sustituyente seleccionado del grupo consistente de cualquiera de b) a h);

$R^3$  es seleccionado del grupo que consiste de H, halo,  $\text{alquilC}_{1-6}$  y  $-\text{CF}_3$ ;

X es un alquilenos<sub>C1-4</sub> o un alquenileno lineal C<sub>2-4</sub> o un alquinileno lineal C<sub>2-4</sub> o un alquilenos lineal C<sub>0-3</sub>-CH= ( donde R<sup>4</sup> es un enlace covalente), opcionalmente mono o disustituido con un alquil C<sub>4</sub>;

Y es un enlace covalente o un alquilenos<sub>C1-4</sub> o un alquenileno lineal C<sub>2-4</sub> o un alquinileno lineal C<sub>2-4</sub> opcionalmente mono o disustituido con un alquil C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> es seleccionado del grupo que consiste de H, halo o alquilC<sub>1-6</sub> o un enlace covalente donde X es un alquilenos lineal C<sub>0-3</sub>-CH=;

10 Ar es seleccionado del grupo que consiste de:

a) fenil, opcionalmente mono, di o tri sustituido con R<sup>r</sup> o monosustituido sobre carbonos adyacentes con -OC<sub>1-4</sub>alquilenosO-;

R<sup>r</sup> es seleccionado del grupo que consiste de -OH, -alquilC<sub>1-6</sub>, -O alquilC<sub>1-6</sub>, -cicloalquilC<sub>3-6</sub>, -OcicloalquilC<sub>3-6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup> ( en donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son independientemente seleccionados de H o alquilC<sub>1-6</sub> o pueden ser tomados junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonato alifático de otra manera, dicho anillo tiene de 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo, -(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, -(N-R<sup>b</sup>)COR<sup>t</sup>, -(N-R<sup>b</sup>)SO<sub>2</sub>alquilC<sub>1-6</sub> ( en donde R<sup>t</sup> es H o alquilC<sub>1-6</sub>), -(C=O)alquilC<sub>1-6</sub>, -(S=(O)<sub>n</sub>- alquil C<sub>1-6</sub>, ( donde n es

- seleccionado de 0, 1 o 2),  $-\text{SO}_2 \text{N}(\text{R}^y)\text{R}^z$ ,  $-\text{SCF}_3$ , halo,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{COOH}$  y  $-\text{COOC}_{1-4}\text{alquil}$ ;
- 5 b) fenil o piridil fusionados a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha mitad tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>\text{O}$ ,  $>\text{S}$ ;  $>\text{NH}$  o  $>\text{N}(\text{alquilC}_{1-4})$  y la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente sustituido por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-, di- o tri- sustituidos con  $\text{R}^f$ ;
- 10 c) fenil unido a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha mitad tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $\text{R}^f$ ;
- 15 d) naftil, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $\text{R}^f$ ;
- e) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene un anillo de cinco átomos, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>\text{O}$ ,  $>\text{S}$ ;  $>\text{NH}$  o  $>\text{N}(\text{alquil C}_{1-4})$ , que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $\text{R}^f$  y opcionalmente benzofusionado con la condición de
- 20 que dos o cuantos menos de dichos átomos de carbono del anillo estén reemplazados por un heteroátomo, donde la mitad
- 25

benzofusionada está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituida con R<sup>r</sup>; y

5 f) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono-, o di-sustituidos con R<sup>r</sup> y opcionalmente benzofusionados, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di-sustituida con R<sup>r</sup>;

10

R<sup>5</sup> es seleccionado del grupo que consiste de:

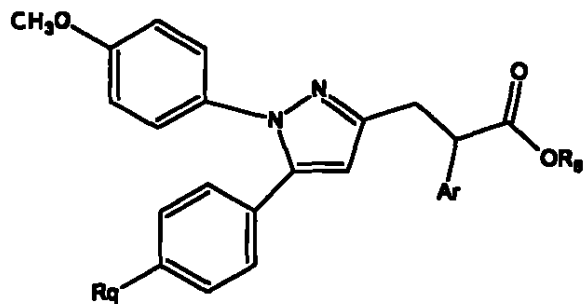
- a) -COOR<sup>6</sup>, donde R<sup>6</sup> es seleccionado del grupo que consiste de H y alquil-C<sub>1-4</sub>,
- 15 b) -CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquilC<sub>1-8</sub> y cicloalquilC<sub>3-8</sub> opcionalmente hidroxi-sustituidos o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden ser tomados junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonato alifático de otra manera, dicho anillo tiene de 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un
- 20 carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo;
- c) -NHCOR<sup>9</sup>, -N(alquilC<sub>1-4</sub>)COR<sup>9</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -N(alquilC<sub>1-4</sub>)SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, donde R<sup>9</sup> es seleccionado del grupo que consiste de H, alquilC<sub>1-4</sub> Y —OalquilC<sub>1-4</sub> y R<sup>10</sup> es seleccionado del grupo
- 25 que consiste de -CF<sub>3</sub> y - alquil C<sub>1-4</sub>;

- d) tetrazolil, 3-hidroxi-isoxazol-5-il, 2*H*-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil,5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil, 2*H*-[1,2,4]triazol-3-sulfinil, 3*H*-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil,
- e)-SalquilC<sub>1-3</sub>-COOR<sup>6</sup>, - OalquilC<sub>1-3</sub>-COOR<sup>6</sup>, -OalquilC<sub>1-3</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -O alquilC<sub>1-3</sub>-tetrazolil, y
- f) -CN y -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OH;

y enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos,

excepto , dicho modulador de receptor CCK-1 no incluye mezclas racémicas

de compuestos de la fórmula general:



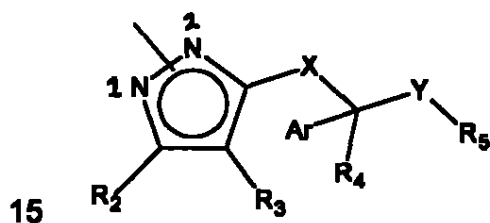
donde R<sup>q</sup>, Ar y R<sup>6</sup> son seleccionados concurrentemente del grupo que consiste de:

| CP#   | R <sup>q</sup>   | Ar               | R <sup>6</sup>                   |
|-------|------------------|------------------|----------------------------------|
| 15 R1 | -Cl              | fenil-           | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R2    | -Cl              | 3,4-diMeo-fenil- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R3    | -Cl              | 4-Meo-fenil-     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R4    | -CH <sub>3</sub> | 2-naftil-        | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R5    | -CH <sub>3</sub> | 1-naftil-        | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| 20 R6 | -CH <sub>3</sub> | 2-MeO-fenil-     | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
| R7    | -CH <sub>3</sub> | 2-piridil        | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |

|   |     |                  |                       |                                  |
|---|-----|------------------|-----------------------|----------------------------------|
|   | R8  | -CH <sub>3</sub> | 2-carboximetil-fenil- | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|   | R9  | -CH <sub>3</sub> | 3-piridil-            | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> |
|   | R10 | -Cl              | 4-Meo-fenil-          | -H                               |
|   | R11 | -Cl              | 3,4-diMeO-fenil-      | -H                               |
| 5 | R12 | -CH <sub>3</sub> | 2-naftil              | -H                               |
|   | R13 | -CH <sub>3</sub> | 1-naftil              | -H                               |
|   | R14 | -CH <sub>3</sub> | 2-MeO-fenil           | -H                               |
|   | R15 | -CH <sub>3</sub> | 2-carboxi-fenil-      | -H                               |

- 10 3. Un método de tratamiento de desordenes en mamíferos que involucra la acción del receptor CCK-1, que comprende la etapa de administración a tales mamíferos de un modulador de receptor CCK-1 que tiene la fórmula general:

R1



en donde R<sup>1</sup> es un sustituyente en la posición 1 o 2 seleccionado del grupo consistente de hidrógeno,

- 20 a) fenil, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R<sup>p</sup> o monosustituido sobre el carbonos adyacentes con -Oalquilenoc<sub>1-4</sub>O-; R<sup>p</sup> es seleccionado del grupo consistente de -OH, -alquilC<sub>1-6</sub>, -O alquilC<sub>1-6</sub>, -cicloalquilC<sub>3-6</sub>, -OcicloalquilC<sub>3-6</sub>.

- CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup> (donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son independientemente seleccionados del H o alquilC<sub>1-8</sub>, o puede ser tomado junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonado alifático de otra manera, dicho anillo tiene 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo), -(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)COR<sup>t</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)SO<sub>2</sub>alquilC<sub>1-8</sub> (en donde R<sup>t</sup> es H o alquilC<sub>1-8</sub>), -(C=O)alquilC<sub>1-8</sub>, -(S(O)<sub>n</sub>)-alquilC<sub>1-8</sub> (donde n es seleccionado de 0, 1 o 2), -SO<sub>2</sub>N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, -SCF<sub>3</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -COOH y -COOC<sub>1-8</sub>alquil;
- 5
- 10
- b) fenil o piridil fusionados a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de 5 miembros, dicha mitad tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH o N(alquilC<sub>1-4</sub>), la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos con R<sup>p</sup>;
- 15
- c) fenil unido a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha mitad tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fusionados, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos con R<sup>p</sup>;
- 20
- d) naftil, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituído con R<sup>p</sup>;
- e) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene un anillo de cinco átomos, que tiene un átomo de carbono el cual es
- 25

- el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ;  $>NH$  o  $>N(\text{alquilC}_{1-4})$ , que tiene hasta dos átomos de carbono adicionales opcionalmente reemplazados por N, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos con  $R^P$  y
- 5 opcionalmente benzofusionados con la condición de que dos o cuantos menos de dichos átomos de carbono del anillo estén reemplazados por un heteroátomo, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituída con  $R^P$ ;
- 10 f) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono-, o di-sustituídos con  $R^P$  y opcionalmente benzofusionado, donde la mitad
- 15 benzofusionada está opcionalmente mono-, di-sustituída con  $R^P$ ;
- g) adamantanil o cicloalquilC<sub>5-7</sub> monocíclico, opcionalmente teniendo uno o dos miembros de carbono opcionalmente reemplazados por  $>O$ ,  $>NH$  o  $>N(\text{alquilC}_{1-4})$  y opcionalmente teniendo uno o dos enlaces insaturados en el anillo;
- 20 h) un alquilC<sub>1-6</sub>;
- i) un alquilC<sub>1-4</sub>, monosustituído por un sustituyente seleccionado del grupo consistente de cualquiera de a) a g);

$R^2$  es seleccionado del grupo consistente de hidrógeno,

- 25 a) un alquilC<sub>1-6</sub>;

- b) adamantanil o cicloalquilC<sub>5-7</sub> monocíclico, opcionalmente teniendo uno o dos miembros de carbono opcionalmente reemplazados por >O, >NH o >N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente teniendo uno o dos enlaces insaturados en el anillo;
- 5 R<sup>q</sup> es seleccionado del grupo consistente de -OH, alquilC<sub>1-6</sub>, -OalquilC<sub>1-6</sub>, -OcicloalquilC<sub>3-6</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup> (donde R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son independientemente seleccionados del H o alquilC<sub>1-6</sub>, o puede ser tomados junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonado alifático de otra manera, dicho anillo
- 10 tiene 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo), - (C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)COR<sup>t</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)SO<sub>2</sub>alquilC<sub>1-6</sub> ( en donde R<sup>t</sup> es H o alquilC<sub>1-6</sub>), -(C=O)alquilC<sub>1-6</sub>, -(S=(O)<sub>n</sub>)-alquilC<sub>1-6</sub> ( donde
- 15 n es seleccionado de 0,1 o 2), -SO<sub>2</sub> N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, -SCF<sub>3</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -COOH y -COOC<sub>1-6</sub>alquil;
- c) fenil, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con R<sup>q</sup> o monosustituido sobre carbonos adyacentes con -Oalquilenos C<sub>1-4</sub> O-;
- 20 d) fenil o piridil unidos a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha mitad tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH o >N(alquilC<sub>1-4</sub>) y tiene hasta un átomo de carbono

- adicional, opcionalmente reemplazado por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-, di-, tri-sustituidos con  $R^q$ ;
- 5 e) fenil fusionado a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha mitad tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fusionados, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos con  $R^q$ ;
- f) naftil, opcionalmente sustituido con  $R^q$ ;
- 10 g) un grupo hidrocarbonato aromático monocíclico que tiene un anillo de cinco átomos, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por  $>O$ ,  $>S$ ;  $>NH$  o  $>N(\text{alquil } C_{1-6})$ , que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por N, opcionalmente mono-, di-sustituidos con  $R^q$
- 15 y opcionalmente benzofusionados con la condición de que dos o cuantos menos de dichos átomos de carbono del anillo estén reemplazados por un heteroátomo, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituida con  $R^q$ ;
- 20 h) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono-, o di-sustituidos con  $R^p$  y opcionalmente benzofusionados, donde la mitad
- 25

benzofusionada está opcionalmente mono-,di-sustituida con  $R^a$ ;

y

- i) un alquil $C_{1-4}$ , monosustituido por un sustituyente seleccionado del grupo consistente de cualquiera de b) a h);

5

$R^3$  es seleccionado del grupo que consiste de H, halo, alquil $C_{1-8}$  y  $-CF_3$ ;

X es un alquilen $C_{1-4}$  o un alquenileno lineal  $C_{2-4}$  o un alquinileno lineal  $C_{2-4}$  o un alquilen $C_{0-3}$ -CH= ( donde  $R^4$  es un enlace covalente), opcionalmente mono o disustituido con un alquil  $C_4$ ;

- 10 Y es un enlace covalente o un alquilen $C_{1-4}$  o un alquenileno lineal  $C_{2-4}$  o un alquinileno lineal  $C_{2-4}$  opcionalmente mono o disustituido con un alquil $C_{1-4}$ ;

$R^4$  es seleccionado del grupo que consiste de H, halo o alquil $C_{1-8}$  o un enlace covalente donde X es un alquilen $C_{0-3}$ -CH=;

- 15 Ar es seleccionado del grupo que consiste de:

- a) fenil, opcionalmente mono, di o tri sustituido con  $R^f$  o monosustituido sobre carbonos adyacentes con  $-OC_{1-4}$ alquilenO-;

- 20  $R^f$  es seleccionado del grupo que consiste de -OH, -alquil $C_{1-8}$ , -O alquil $C_{1-8}$ , -cicloalquil $C_{3-8}$ , -Ocicloalquil $C_{3-8}$ , -CN, -NO<sub>2</sub>, -N( $R^y$ ) $R^z$  ( en donde  $R^y$  y  $R^z$  son independientemente seleccionados de H o alquil $C_{1-8}$  o pueden ser tomados junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonato alifático de otra manera, dicho anillo tiene de 5 a 7 miembros,
- 25 opcionalmente tiene un carbono reemplazado con  $>O$ , =N-

- ,>NH o >N(alquilC<sub>1-4</sub>) y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo, -(C=O)N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)COR<sup>t</sup>, -(N-R<sup>h</sup>)SO<sub>2</sub>alquilC<sub>1-6</sub> ( en donde R<sup>t</sup> es H o alquilC<sub>1-6</sub>), -(C=O)alquilC<sub>1-6</sub>, -(S=O)<sub>n</sub> alquil C<sub>1-6</sub>, ( donde n es seleccionado de 0, 1 o 2), -SO<sub>2</sub> N(R<sup>y</sup>)R<sup>z</sup>, -SCF<sub>3</sub>, halo, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -COOH y -COOC<sub>1-6</sub>alquil;
- 5
- b) fenil o piridil fusionados a dos miembros del anillo adyacente para una mitad hidrocarbonada provista de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, dicha
- 10
- mitad tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S; >NH o >N(alquilC<sub>1-4</sub>) y la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente sustituido por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-, di- o tri- sustituidos con R<sup>f</sup>;
- c) fenil unido a dos miembros del anillo adyacente para una mitad
- 15
- hidrocarbonada provista de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, dicha mitad tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, los anillos fusionados opcionalmente mono-,di- o tri-sustituidos con R<sup>f</sup>;
- d)naftil, opcionalmente mono-,di- o tri-sustituidos con R<sup>f</sup>;
- 20
- e)un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene un anillo de cinco átomos ,que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S; >NH o >N(alquilC<sub>1-4</sub>), que tiene hasta un átomo de carbono adicional opcionalmente reemplazado por
- 25
- N, opcionalmente mono-,di- o tri-sustituidos con R<sup>f</sup> y

opcionalmente benzofusionado con la condición de que dos o cuantos menos de dichos átomos de carbono del anillo estén reemplazados por un heteroátomo, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituida con  $R^f$ ; y

f) un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados por N, opcionalmente mono-, o di-sustituidos con  $R^f$  y opcionalmente benzofusionados, donde la mitad benzofusionada está opcionalmente mono-, di-sustituida con  $R^f$ ;

$R^5$  es seleccionado del grupo que consiste de:

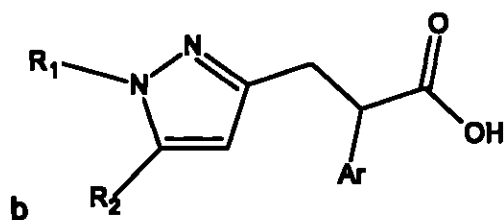
- a)  $-\text{COOR}^6$ , donde  $R^6$  es seleccionado del grupo que consiste de H y alquil- $\text{C}_{1-4}$ ,
- b)  $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ , donde  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquil $\text{C}_{1-6}$  y cicloalquil $\text{C}_{3-6}$  opcionalmente hidroxi-sustituidos o  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser tomados junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo hidrocarbonato alifático de otra manera, dicho anillo tiene de 5 a 7 miembros, opcionalmente tiene un carbono reemplazado con  $>\text{O}$ ,  $=\text{N}-$ ,  $>\text{NH}$  o  $\text{N}(\text{alquilC}_{1-4})$  y opcionalmente tiene uno o dos enlaces insaturados en el anillo;
- c)  $-\text{NHCOR}^9$ ,  $-\text{N}(\text{alquilC}_{1-4})\text{COR}^9$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{alquilC}_{1-4})\text{SO}_2\text{R}^{10}$ , donde  $R^9$  es seleccionado del grupo que consiste de

- H, alquilC<sub>1-4</sub> Y —OalquilC<sub>1-4</sub> y R<sup>10</sup> es seleccionado del grupo que consiste de —CF<sub>3</sub> y - alquil C<sub>1-4</sub>;
- d) tetrazolil, 3-hidroxi-isoxazol-5-il, 2H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil, 2H-[1,2,4]triazol-3-sulfinil, 3H-[1,2,3]triazol-4-ilsulfanil,
- 5 e) —SalquilC<sub>1-3</sub>-COOR<sup>6</sup>, - OalquilC<sub>1-3</sub>-COOR<sup>6</sup>, —OalquilC<sub>1-3</sub>-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, —O alquilC<sub>1-3</sub>-tetrazolil, y
- f) —CN y —(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-OH;

y enantiómeros, diastereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables y

10 ésteres de los mismos,

4. Un compuesto que tiene la fórmula general:



15 donde R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup> y Ar son seleccionados concurrentemente del grupo que consiste de:

| R <sup>2</sup>           | R <sup>1</sup>        | Ar                                                                    |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metil-fenil)-<br>[(S) <i>enantiomero</i> ],<br>Na <sup>+</sup> sal |

|                          |                       |                                                           |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-metil-fenil)-                                          |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-metil-fenil)-<br>[(R) <i>enantiomero</i> ],            |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-metil-fenil)-<br>[(S) <i>enantiomero</i> ],<br>TFA sal |
| (4-Metil-<br>fenil)-     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-fenil)-                                         |
| (4-Metil-<br>fenil)-     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metoxi-fenil)-                                         |
| (4-Metil-<br>fenil)-     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Cloro-fenil)-                                          |
| (4-Metil-<br>fenil)-     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (4-Metil-fenil)-                                          |
| (4-Metil-<br>fenil)-     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (4-Cloro-fenil)-                                          |
| (2-Cloro-<br>fenil)-     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-1-il-                                            |
| (2-Cloro-<br>fenil)-     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Cloro-fenil)-                                          |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Fenil-                                                    |
| Benzo[1,3]dioxo          | (4-Metoxi-            | (3-Metoxi-fenil)-                                         |

|                   |                   |                     |
|-------------------|-------------------|---------------------|
| I-5-il-           | fenil)-           |                     |
| Fenil-            | (4-Metoxi-        | Naftalen-2-il-      |
|                   | fenil)-           |                     |
| (4-Fenoxi-fenil)- | (4-Metoxi-fenil)- | (3-Nitro-fenil)-    |
| Benzo[1,3]dioxo   | (4-Metoxi-        | Benzo[1,3]dioxol-5- |
| I-5-il-           | fenil)-           | il-                 |
| (3,4-Dicloro-     | (4-Metoxi-        | (2,3-Difluoro-      |
| fenil)-           | fenil)-           | fenil)-             |
| (3,4-Dicloro-     | (4-Metoxi-        | (2-Trifluorometil-  |
| fenil)-           | fenil)-           | fenil)-             |
| (3,4-Dicloro-     | (4-Metoxi-        | (3-Etoxi-fenil)-    |
| fenil)-           | fenil)-           |                     |
| (4-Metil-         | (3,4-Dicloro-     | (2-fluoro-3-        |
| fenil)-           | fenil)-           | Trifluorometil-     |
|                   |                   | fenil)-             |
| (4-Fenoxi-        | (4-Metoxi-        | (4-                 |
| fenil)-           | fenil)-           | Trifluorometoxi-    |
|                   |                   | fenil)-             |
| Benzo[1,3]dioxo   | (4-Metoxi-        | (3-                 |
| I-5-il-           | fenil)-           | Trifluorometoxi-    |
|                   |                   | fenil)-             |
| (4-Metil-         | (3,4-Dicloro-     | (3-Yodo-fenil)-     |
| fenil)-           | fenil)-           |                     |

|                         |                      |                                     |
|-------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| (4-Metil-fenil)-        | (3,4-Dicloro-fenil)- | (3,5-Dimetil-fenil)-                |
| (4-Metil-fenil)-        | (3,4-Dicloro-fenil)- | (3-Trifluorometil-sulfanil-fenil)-  |
| Benzo[1,3]dioxo 1-5-il- | (4-Metoxi-fenil)-    | Naftalen-1-il-                      |
| Benzo[1,3]dioxo 1-5-il- | (4-Metoxi-fenil)-    | Naftalen-1-il- [(R) enantiomero]    |
| Benzo[1,3]dioxo 1-5-il- | (4-Metoxi-fenil)-    | Naftalen-1-il- [(S) enantiomero]    |
| (4-Metoxi-fenil)-       | (4-Metoxi-fenil)-    | (3-Metoxi-fenil)-                   |
| (4-Metoxi-fenil)-       | (4-Metoxi-fenil)-    | (3-Metoxi-fenil)- [(R) enantiomero] |
| (4-Metoxi-fenil)-       | (4-Metoxi-fenil)-    | (3-Metoxi-fenil)- [(S) enantiomero] |
| (4-Cloro-fenil)-        | (4-Metoxi-fenil)-    | Bifenil-4-il                        |
| (4-Cloro-fenil)-        | (4-Metoxi-fenil)-    | (4-Metil-fenil)-                    |
| (4-Cloro-fenil)-        | (4-Metoxi-fenil)-    | (3-Metil-fenil)-                    |
| (4-Cloro-fenil)-        | (4-Metoxi-fenil)-    | (3-Metoxi-fenil)-                   |

|                  |                           |                           |
|------------------|---------------------------|---------------------------|
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoxi-fenil)-         | (3-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Cloro-fenil)-          | Naftalen-1-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)-          | (3-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-          | (3-Metil-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | Fenil-                    |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)-      | (3-Metoxi-fenil)-         |
| (4-Metil-fenil)- | Bencil-                   | (2-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | Bencil-                   | (3-Trifluorometil-fenil)- |
| (4-Metil-fenil)- | Bencil-                   | Naftalen-2-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)-      | (2,3-Dicloro-fenil)-      |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metoxi-fenil)-         | (2-Metil-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metoxi-fenil)-         | (2-Fluoro-fenil)-         |

|           |            |                           |
|-----------|------------|---------------------------|
| fenil)-   | fenil)-    |                           |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | (2,6-Dicloro-             |
| fenil)-   | fenil)-    | fenil)-                   |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | (3-Metoxi-fenil)-         |
| fenil)-   | fenil)-    |                           |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | (2,3-Dimetoxi-            |
| fenil)-   | fenil)-    | fenil)-                   |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | (2-Cloro-fenil)-          |
| fenil)-   | fenil)-    |                           |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | (3-Metil-fenil)-          |
| fenil)-   | fenil)-    |                           |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | (3,4-Dicloro-             |
| fenil)-   | fenil)-    | fenil)-                   |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | Fenil-                    |
| fenil)-   | fenil)-    |                           |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | Naftalen-1-il-            |
| fenil)-   | fenil)-    | [(R) <i>enantiomero</i> ] |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | Naftalen-1-il-            |
| fenil)-   | fenil)-    | [(S) <i>enantiomero</i> ] |
| (4-Metil- | (4-Metoxi- | Benzo[b]tiofen-           |
| fenil)-   | fenil)-    | 4-il-                     |
| (4-Metil- | (4-Cloro-  | (3-Cloro-fenil)-          |
| fenil)-   | fenil)-    |                           |

|                  |                  |                           |
|------------------|------------------|---------------------------|
| (4-Metil-fenil)- | (4-Cloro-fenil)- | (3-Metil-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Cloro-fenil)- | Fenil-                    |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Cloro-fenil)- | (3-Metoxi-fenil)-         |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Cloro-fenil)- | (2-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Cloro-fenil)- | (3-Trifluorometil-fenil)- |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Cloro-fenil)- | Naftalen-2-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)- | Naftalen-1-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)- | Fenil-                    |
| (4-Metil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)- | (3-Metoxi-fenil)-         |
| (4-Metil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)- | (2-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)- | (3-Trifluorometil-fenil)- |
| (4-Metil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)- | Naftalen-2-il-            |

|                  |                           |                           |
|------------------|---------------------------|---------------------------|
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-          | Naftalen-1-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-          | (3-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-          | Fenil-                    |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-          | (3-Metoxi-fenil)-         |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-          | (2-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-          | (3-Trifluorometil-fenil)- |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-          | Naftalen-2-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | Naftalen-1-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | (3-Metil-fenil)-          |

|                  |                           |                           |
|------------------|---------------------------|---------------------------|
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | (3-Metoxi-fenil)-         |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | (2-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | (3-Trifluorometil-fenil)- |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | Naftalen-2-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | Naftalen-1-il-            |
| (4-Metil-fenil)- | (4-Trifluorometil-fenil)- | (3-Cloro-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)-      | (3-Metil-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)-      | Fenil-                    |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)-      | (2-Cloro-fenil)-          |

|                  |                      |                             |
|------------------|----------------------|-----------------------------|
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | (3-Trifluorometil-fenil)-   |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | Naftalen-2-il-              |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | (3-Nitro-fenil)-            |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | Benzo[1,3]dioxol-5-il-      |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | Benzo[b]tiofen-4-il-        |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | (2,3-Difluoro-fenil)-       |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | (2-Trifluorometil-fenil)-   |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | (4-Trifluorometossi-fenil)- |
| (4-Metil-fenil)- | (3,4-Dicloro-fenil)- | (3-Trifluorometossi-fenil)- |
| (4-Metil-fenil)- | Bencil-              | Naftalen-1-il-              |
| (4-Metil-fenil)- | Bencil-              | (3-Cloro-fenil)-            |

|                  |                    |                           |
|------------------|--------------------|---------------------------|
| (4-Metil-fenil)- | Bencil-            | (3-Metil-fenil)-          |
| (4-Metil-fenil)- | Bencil-            | Fenil-                    |
| (4-Metil-fenil)- | Bencil-            | (3-Metoksi-fenil)-        |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | (2-Cloro-4-fluoro-fenil)- |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | (2-Cloro-fenil)-          |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | (2,6-Dicloro-fenil)-      |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | (2-Metoksi-fenil)-        |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | Fenil-                    |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | (2-Metil-fenil)-          |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | (2-Fluoro-fenil)-         |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | Naftalen-1-il-            |
| (4-Cloro-fenil)- | (4-Metoksi-fenil)- | Piridin-3-il-             |

|                          |                       |                                            |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Cloro-fenil)-                           |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-1-il-                             |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metoxi-fenil)-                          |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-2-il-                             |
| (3,4-Dicloro-fenil)-     | (4-Metoxi-fenil)-     | (3-Nitro-fenil)-                           |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Benzo[1,3]dioxol-5-<br>il-                 |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2-fluoro-3-<br>Trifluorometil-<br>fenil)- |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (4-<br>Trifluorometoxi-<br>fenil)-         |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Yodo-fenil)-                            |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3,5-Dimetil-<br>fenil)-                   |
| (3,4-Dicloro-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2,3-Dicloro-<br>fenil)-                   |

|                            |                       |                                            |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metil-fenil)-                           |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Cloro-fenil)-                           |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Fenil-                                     |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-2-il-                             |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Nitro-fenil)-                           |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2,3-Difluoro-<br>fenil)-                  |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2-Trifluorometil-<br>fenil)-              |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Etoxi-fenil)-                           |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2-fluoro-3-<br>Trifluorometil-<br>fenil)- |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (4-<br>Trifluorometoxi-<br>fenil)-         |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Trifluorometil-<br>sulfanil-fenil)-     |

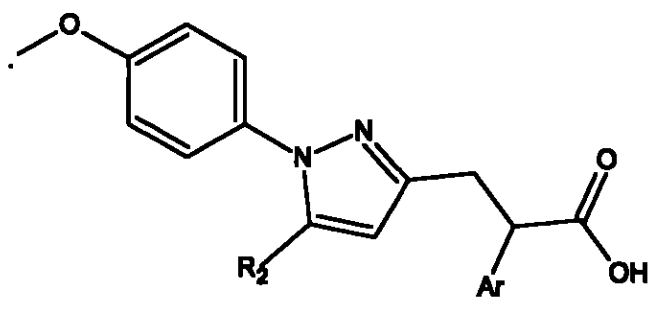
|                            |                       |                          |
|----------------------------|-----------------------|--------------------------|
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Yodo-fenil)-          |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3,5-Dimetil-<br>fenil)- |
| Benzo[1,3]dioxo<br>l-5-il- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2,3-Dicloro-<br>fenil)- |
| (4-Metoxi-<br>fenil)-      | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metil-fenil)-         |
| (4-Metoxi-<br>fenil)-      | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Cloro-fenil)-         |
| (4-Metoxi-<br>fenil)-      | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-1-il-           |
| (4-Metoxi-<br>fenil)-      | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-2-il-           |
| Fenil-                     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Cloro-fenil)-         |
| Fenil-                     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-1-il-           |
| Fenil-                     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metoxi-fenil)-        |
| Fenil-                     | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Fenil-                   |
| (2-Cloro-<br>fenil)-       | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metoxi-fenil)-        |

|                       |                       |                               |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|
| (2-Cloro-<br>fenil)-  | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Fenil-                        |
| (2-Cloro-<br>fenil)-  | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-2-il-                |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metil-fenil)-              |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Cloro-fenil)-              |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-1-il-                |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Metoxi-fenil)-             |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Fenil-                        |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Naftalen-2-il-                |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | Benzo[1,3]dioxol-5-<br>il-    |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2,3-Difluoro-<br>fenil)-     |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2-Trifluorometil-<br>fenil)- |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Etoxi-fenil)-              |

|                       |                       |                                            |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2-fluoro-3-<br>Trifluorometil-<br>fenil)- |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-<br>Trifluorometoxi-<br>fenil)-         |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Trifluorometil-<br>sulfanil-fenil)-     |

|                       |                       |                          |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------|
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3-Yodo-<br>fenil)-      |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (3,5-Dimetil-<br>fenil)- |
| (4-Fenoxi-<br>fenil)- | (4-Metoxi-<br>fenil)- | (2,3-Dicloro-<br>fenil)- |

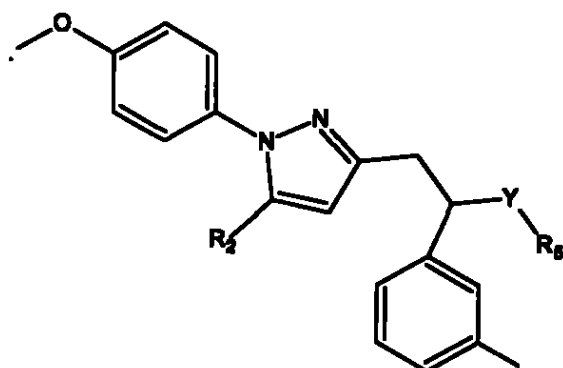
5 5. Un compuesto que tiene la formula general:



donde R<sup>2</sup> y Ar son seleccionados concurrentemente de los grupos que consisten de:

| R <sup>2</sup>         | Ar                                                            |
|------------------------|---------------------------------------------------------------|
| (4-Metoxi-fenil)-      | Benzofuran-3-il-                                              |
| (4-Metil-Fenil)-       | [1-(2-Trimetilsilani-<br>etoximetil)-1 <i>H</i> -indol-3-il]- |
| (4-Metil-Fenil)-       | (1 <i>H</i> -indol-3-il)-                                     |
| (4-Metil-Fenil)-       | (1-Metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)-                             |
| (3,4-Dicloro-fenil)-   | Benzofuran-3-il-                                              |
| Benzo[1,3]dioxol-5-il- | Benzofuran-3-il-                                              |
| Fenil-                 | Benzofuran-3-il-                                              |
| (2-Cloro-fenil)-       | Benzofuran-3-il-                                              |
| (4-Fenoxi-fenil)-      | Benzofuran-3-il-                                              |

6. Un compuesto que tiene la formula general:



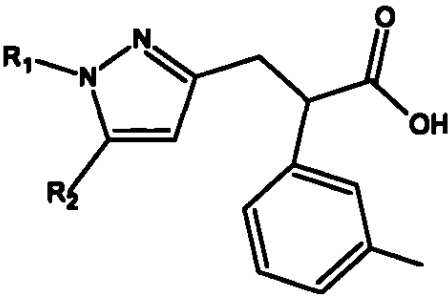
donde  $R^2$  y  $R^5$ -Y- son seleccionados concurrentemente de los grupos que

5 consisten de:

| $R^2$            | $R^5$ -Y-                         |
|------------------|-----------------------------------|
| (4-Metil-Fenil)- | (Hidroxi-metil)-                  |
| (4-Metil-Fenil)- | (2-hidroxi-ciclohexil-carbamoil)- |
| (4-Metil-Fenil)- | Carbamoil-                        |
| (4-Metil-Fenil)- | (Dimetil-carbamoil)-              |
| (4-Metil-Fenil)- | (Metil-Carbamoil)-                |
| (4-Metil-Fenil)- | (4-Metil-piperacin-1-carbonil)-   |
| (4-Metil-Fenil)- | Ciano-                            |
| (4-Metil-Fenil)- | (1H-tetrasol-5-il)-               |

(3,4-Dicloro-                      (Carboxi-metoxi-  
fenil)-                                  metil)-

7. Un compuesto que tiene la formula general:



5    donde R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> son seleccionados concurrentemente de los grupos que consisten de:

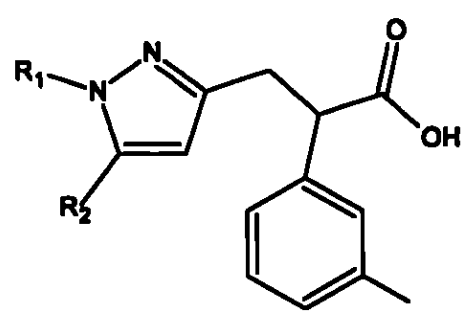
| R <sup>2</sup>         | R <sup>1</sup>             |
|------------------------|----------------------------|
| (4-Fenoxi-fenil)-      | (4-ter-butil-fenil)-       |
| (3,4-Dicloro-fenil)-   | (4-Metanosulfonil-fenil)-  |
| Benzo[1,3]dioxol-5-il- | (2-Cloro-fenil)-           |
| (3-Cloro-fenil)-       | (2,4-Dicloro-fenil)-       |
| (4-Benziloxi-fenil)-   | (4-Trifluorometoxi-fenil)- |

|                                    |                            |
|------------------------------------|----------------------------|
| (4-Dimetilamino-fenil)-            | (4-Metil-fenil)-           |
| (3-Metoxi-4-metil-fenil)-          | (4-Metil-fenil)-           |
| (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)- | (4-Metil-fenil)-           |
| (4-Bromo-3-metil-fenil)-           | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| Naftalen-2-il-                     | (2,4-Dicloro-fenil)-       |
| Naftalen-2-il-                     | (2-Cloro-fenil)-           |
| Naftalen-2-il-                     | (4-Metanosulfonil-fenil)-  |
| Naftalen-2-il-                     | (4-ter-butil-fenil)-       |
| Naftalen-2-il-                     | (4-Trifluorometoxi-fenil)- |
| Naftalen-2-il-                     | (4-Metil-fenil)-           |
| Naftalen-2-il-                     | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| (3,4-Dicloro-fenil)-               | (2,4-Dicloro-fenil)-       |
| (3,4-Dicloro-fenil)-               | (2-Cloro-fenil)-           |
| (3,4-Dicloro-fenil)-               | (4-ter-butil-fenil)-       |

|                          |                            |
|--------------------------|----------------------------|
| Benzo[1,3]dioxol-5-il-   | (2,4-Dicloro-fenil)-       |
| Benzo[1,3]dioxol-5-il-   | (4-Metanosulfonil-fenil)-  |
| Benzo[1,3]dioxol-5-il-   | (4-ter-butil-fenil)-       |
| (3-Cloro-fenil)-         | (2-Cloro-fenil)-           |
| (3-Cloro-fenil)-         | (4-Metanosulfonil-fenil)-  |
| (3-Cloro-fenil)-         | (4-ter-butil-fenil)-       |
| (4-Fenoxi-fenil)-        | (2,4-Dicloro-fenil)-       |
| (4-Fenoxi-fenil)-        | (2-Cloro-fenil)-           |
| (4-Fenoxi-fenil)-        | (4-Metanosulfonil-fenil)-  |
| (4-Benziloxi-fenil)-     | (4-Metil-fenil)-           |
| (4-Benziloxi-fenil)-     | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| (4-Dimetilamino-fenil)-  | (4-Trifluorometoxi-fenil)- |
| (4-Dimetilamino-fenil)-  | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| (4-Bromo-3-metil-fenil)- | (4-Metil-fenil)-           |

|                                    |                            |
|------------------------------------|----------------------------|
| (3-Metoxi-4-metil-fenil)-          | (4-Trifluorometoxi-fenil)- |
| (3-Metoxi-4-metil-fenil)-          | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)- | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)- | (4-Trifluorometoxi-fenil)- |
| (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)- | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| (4-Cloro-3-metil-fenil)-           | (4-Isopropil-fenil)-       |

8. Un compuesto que tiene la formula general:

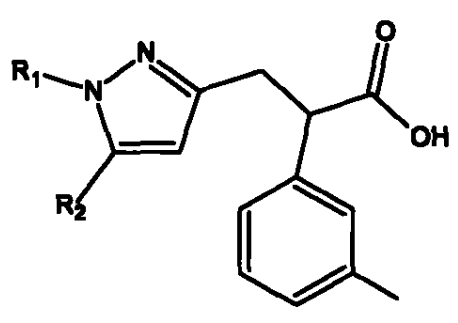


5 donde R<sup>2</sup> y R<sup>1</sup> son seleccionados concurrentemente de los grupos que consisten de:

|                |                |
|----------------|----------------|
| R <sup>2</sup> | R <sup>1</sup> |
| Naftalen-2-il- | Piridin-2-il-  |

|                        |                      |
|------------------------|----------------------|
| Piridin-3-il-          | (2,4-Dicloro-fenil)- |
| (3,4-Dicloro-fenil)-   | Piridin-2-il-        |
| Benzo[1,3]dioxol-5-il- | Piridin-2-il-        |
| (3-Cloro-fenil)-       | Piridin-2-il-        |
| (4-Fenoxi-fenil)-      | Piridin-2-il-        |
| Piridin-3-il-          | (4-ter-butil-fenil)- |

9. Un compuesto que tiene la formula general:



5

donde  $R^2$  y  $R^1$  son seleccionados concurrentemente de los grupos que consisten de:

|                |       |
|----------------|-------|
| $R^2$          | $R^1$ |
| Naftalen-2-il- | H-    |

|                         |                            |
|-------------------------|----------------------------|
| (3,4-Dicloro-fenil)-    | Metil                      |
| Naftalen-2-il-          | Ciclohexil-                |
| H-                      | (4-Trifluorometoxi-fenil)- |
| H-                      | (4-Metil-fenil)-           |
| H-                      | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| (3,4-Dicloro-fenil)-    | Ciclohexil-                |
| Benzo[1,3]dioxol-5-il-  | H-                         |
| Benzo[1,3]dioxol-5-il-  | Ciclohexil-                |
| (3-Cloro-fenil)-        | H-                         |
| (3-Cloro-fenil)-        | Metil                      |
| (3-Cloro-fenil)-        | Ciclohexil-                |
| (4-Fenoxi-fenil)-       | H-                         |
| (4-Fenoxi-fenil)-       | Ciclohexil-                |
| (4-Dimetilamino-fenil)- | Ciclohexil-                |

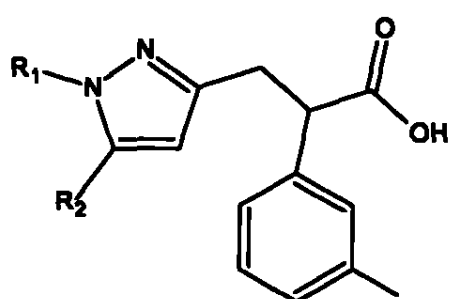
(4-Bromo-3-metil-  
fenil)-

Ciclohexil-

(3-Ciclopentiloxi-4-  
metoxi-fenil)-

Ciclohexil-

10. Un compuesto que tiene la formula general:

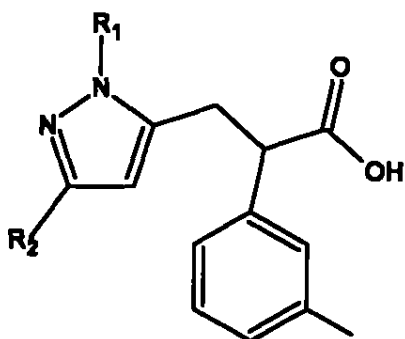


5

Donde  $R^2$  y  $R^1$  son seleccionados concurrentemente de los grupos que consisten de:

| $R^2$                           | $R^1$                          |
|---------------------------------|--------------------------------|
| (7-Metoxi-<br>benzofuran-2-il)- | (4-Fenoxi-fenil)-              |
| (7-Metoxi-<br>benzofuran-2-il)- | (4-Trifluorometoxi-<br>fenil)- |
| (7-Metoxi-<br>benzofuran-2-il)- | (4-Metil-fenil)-               |
| (7-Metoxi-<br>benzofuran-2-il)- | Ciclohexil-                    |

11. Un compuesto que tiene la formula general:



5 donde  $R^2$  y  $R^1$  son seleccionados concurrentemente de los grupos que consisten de:

| $R^2$                | $R^1$                      |
|----------------------|----------------------------|
| (3,4-Dicloro-fenil)- | Metil                      |
| Naftalen-2-il-       | Ciclohexil-                |
| H                    | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| Metil-               | (4-Fenoxi-fenil)-          |
| H                    | (4-Trifluorometoxi-fenil)- |
| H                    | (4-Metil-fenil)-           |
| Metil-               | (4-Trifluorometoxi-fenil)- |

|                          |                  |
|--------------------------|------------------|
| Metil-                   | (4-Metil-fenil)- |
| (4-Bromo-3-metil-fenil)- | Ciclohexil-      |
| (3,4-Dicloro-fenil)-     | Ciclohexil-      |
| Benzo[1,3]dioxol-5-il-   | Ciclohexil-      |
| (3-Cloro-fenil)-         | Metil            |
| (3-Cloro-fenil)-         | Ciclohexil-      |
| (4-Fenoxi-fenil)-        | Ciclohexil-      |

12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-*m*-toluil-ácido acrílico;

3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-metil-2-*m*-toluil-

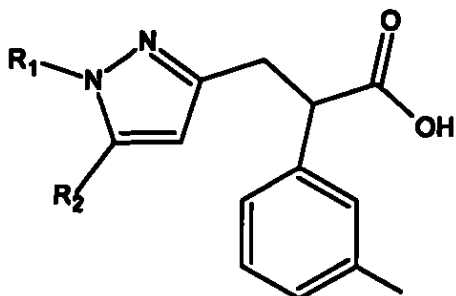
5 ácido propionico;

2-Benzofuran-3-il-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-*p*-toluil-1*H*-pirazol-3-il]-ácido propionico;

2-Benzofuran-3-il-3-[5-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-ácido propionico; y

10 2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-ácido acrílico.

13. Un compuesto que tiene la formula general:

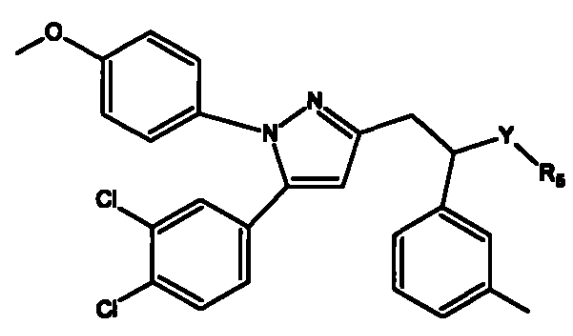


5 donde  $R^2$  y  $R^1$  son seleccionados concurrentemente de los grupos que consisten de:

| $R^2$          | $R^1$                    |
|----------------|--------------------------|
| Naftalen-2-il- | Piridin-3-il-            |
| Naftalen-2-il- | piridin-4-il-            |
| Naftalen-2-il- | (6-Metil-piridin-2-il)-  |
| Naftalen-2-il- | (3-Metoxi-piridin-2-il)- |
| Naftalen-2-il- | (5-Metoxi-piridin-2-il)- |
| Naftalen-2-il- | (6-Metoxi-piridin-3-il)- |
| Naftalen-2-il- | (4-etoxi-piridin-2-il)-  |
| Naftalen-2-il- | (4-Dimetilamino-fenil)-  |

- |                                  |                                  |
|----------------------------------|----------------------------------|
| Naftalen-2-il-                   | (5-Dimetilamino-2-metoxi-fenil)- |
| (3-Dimetilamino-fenil)-          | (4-Metil-fenil)-                 |
| (3,5-Bis-dimetilamino-fenil)-    | (4-Metil-fenil)-                 |
| (3-Dimetilamino-4-metoxi-fenil)- | (4-Metil-fenil)-                 |
| (1-Metil-piperidin-4-il)-        | (4-Metil-fenil)-                 |
| (1-Metil-piperidin-3-il)-        | (4-Metil-fenil)-                 |
| (4-dimetilamino-ciclohexil)-     | (4-Metil-fenil)-                 |

14. Un compuesto que tiene la formula general:



5

donde R<sup>5</sup>-Y- esta seleccionado por los grupos que consisten de:

R<sup>5</sup>-Y-

(3-Hidroxi-isoxazol-5-il)-

(5-Oxo-4,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-  
metil-

(3*H*-[1,2,3]Triazol-4-ilsulfanil)-metil-

(2*H*-[1,2,4]Triazol-3-ilsulfanil)-metil-

(2*H*-[1,2,4]Triazol-3-sulfinil)-metil-

Trifluorometanosufonilamino-

15. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura 3-[5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-(3-cloro-fenil)-ácido acrílico.

5

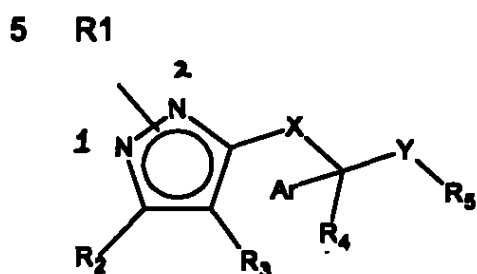
16. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura 5-{2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-*m*-toluil-etil}-1*H*-tetrazol.

10

15

### RESUMEN DEL DESCUBRIMIENTO

La presente invención proporciona cierto pirazol basado en moduladores de receptor CCK-1 los cuales tienen la fórmula general:



En donde Ar es un grupo aromático o hetero-aromático, X es una unión hidrocarbonada, Y es un enlace o una unión hidrocarbonada y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>,

10    y R<sup>5</sup> son ciertos sustituyentes orgánicos

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y TRAMITE

|                                                                                                              | USUARIO               | RADICADOR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b> ✓                                                                                | ( )                   | ( )       |
| <b>MODELO DE UTILIDAD</b>                                                                                    | ( )                   | ( )       |
| - Indicación de que se solicita la concesión de una patente.                                                 | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.                      | ( )                   | ( )       |
| - Descripción de la invención.                                                                               | ( )                   | ( )       |
| - Dibujos de ser estos pertinentes.                                                                          | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                                 |                       |           |
| - Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial                                             | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.                         | ( )                   | ( )       |
| - Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                              | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                                                |                       |           |
| - Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.                                           | ( )                   | ( )       |
| - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.                         | ( )                   | ( )       |
| - Representación gráfica del esquema de trazado                                                              | ( )                   | ( )       |
| - Comprobante de pago de las tasas establecidas.                                                             | ( )                   | ( )       |
| <b>COMPLETA</b> ( )                                                                                          | <b>INCOMPLETA</b> ( ) | ( )       |

Firma Responsable:

ANDREA ROSSEU

Fecha:

Folio 231

2020  
Bogotá, D. C.

Doctor(a)  
JIMENA ESCOBAR URIBE  
Apoderado(a)

Oficio No. **05710**

|                    |                   |                 |
|--------------------|-------------------|-----------------|
| <b>REFERENCIA:</b> | <b>Radicación</b> | <b>03-58084</b> |
|                    | <b>Trámite</b>    | <b>002</b>      |
|                    | <b>Evento</b>     | <b>001</b>      |
|                    | <b>Actuación</b>  | <b>430</b>      |
|                    | <b>Folios</b>     | <b>001</b>      |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por los inventores al solicitante o a su causante. (art. 28-k, Dec 486/2000).
- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).
- Se sugiere que para próximas actuaciones ante esta entidad sean utilizados los formatos actualizados establecidos en la circular única.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

**ALIX CESPEDÉS DE VERGEL**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

**20 de Julio 2020**

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 350 5220  
E-mail: [info@slc.gov.co](mailto:info@slc.gov.co)  
[www.slc.gov.co](http://www.slc.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia