# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PCT

# PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-128222

54. **TÍTULO** *ESTERES Y ACIDOS-ALFA,BETA NO SATURADOS MEDIANTE DESHIDRATACION ESTEREOSELECTIVA.*

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 43/02

71. **SOLICITANTE** *JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.*

**DOMICILIO** *BEERSE, BELGICA.*

74. **APODERADO** *JIMENA ESCOBAR URIBE*

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 55

(FORMA P-10)

1/452

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128222- -00000-0000
Fec: 2006-12-21 15:04:11 Dep: 2020 NUEVAS SOLICITUDES
Tra: 11 PATENTES II
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 452

# FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
# PCT
## ENTRADA EN FASE NACIONAL

**1 SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

| | | |
|---|---|---|
| **2 SOLICITANTE (71)** | Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**<br>Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica.<br>Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.<br>Lugar de Constitución : Bélgica<br>Teléfono: Fax:<br>E-mail | **IDENTIFICACIÓN**<br>C.C. [ ] NIT [ ]<br>C.E. [ ] Otro [ ]<br>**Número** |
| **3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)** | Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE<br>Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)<br>Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889<br>E-mail: tm-patent@escobaruribe.com | **IDENTIFICACIÓN**<br>C.C. [X] NIT [ ]<br>C.E. [ ] Otro [ ]<br>**Número 39.779.452T.P 68228** |
| **4 INVENTOR (ES) (72)** | Nombre: **VER ANEXOS**<br>Dirección:<br>Nacionalidad o domicilio: | |

**5 PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/022910 Fecha 28 de junio de 2005

Publicación Internacional No. WO 2006/004742 A2 Fecha 12 de enero de 2006

**6 TITULO (54)** ESTERES Y ACIDOS-ALFA,BETA NO SATURADOS MEDIANTE DESHIDRATACION ESTEREOSELECTIVA.

**7 Clasificación Internacional (51)** C07D 43/02

| **8 Prioridad** SI [X] NO [ ] | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|---|
| | Estados Unidos de América | 30 de junio de 2004 | 60/584.227 |
| | | | |
| | | | |

**9 Comprobante de pag No.** 06 - 83.268 **Fecha** 27 de octubre de 2006

**10 ANEXOS**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Opinión escrita. * Exceso de palabras con recibo y diskette.

**11 FIGURA CARACTERÍSTICA**

**12 Solicito la concesión de la patente**

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: _____

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 3020/PCT

3090

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-128222- -00000-0000
Fec: 2006-12-21 15:04:11 Dep: 2020 NUECREACIONES
Fm: 11 PATENTE1YU
Lvo: 378 FASENA0UNAL1
Act 411 PRESENTACION Folios: 452

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 84,901
FECHA : NOVIEMBRE 2 DE 2006

##### C O N S I G N A C I O N #####

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ESCOBAR URIBE ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 50109839 | 02/11/2006 | 7,429,000.00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 90005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 463,000. |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

# ANEXOS

## INVENTORES

1. ) **DENG, Xiaohu**
( 8219 Bryn Glen Way, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América );

2. ) **MANI, Neelakandha**
( 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, California 92129, Estados Unidos de América):

3. ) **MAPES, Christopher, M.**
( 8255 Pasadena Avenue, La Mesa, California 91941, Estados Unidos de América ).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.,** sociedad constituida de conformidad con las leyes de Bélgica, domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse, Bélgica, el otorgamiento de Patente para la in vención titulada " **ESTERES Y ACIDOS-ALFA,BETA NO SATURADOS MEDIANTE DESHIDRATACION ESTEREOSELECTIVA".**

Clase: C07D 43/02

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT**


(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* 32) *Fecha* (33) *País*
Estadinense 60/584,227 30/06/04 US

(51) Int Cl: C07D 43/02



(71)Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor(es) DENG, Xiaohu //
MANI, Neelakandha //
MAPES, Christopher, M.

(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE



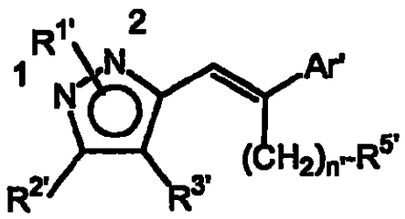
(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *Fecha 28/06/05*
No. de solicitud *PCT/US2005/022910*

(87) Publicación internacional
Fecha: *Fecha (dd/mm/aa)*
N° publicación: *WO 2006/004742 A2 de 12/01/06*


(54) Título: **ESTERES Y ACIDOS-ALFA,BETA NO SATURADOS MEDIANTE DESHIDRATACION ESTEREOSELECTIVA.**

Reivindicación(es):

1.- Un método para hacer un compuesto de fórmula (I'),



(I')

en donde, $R^{1'}$ es un sustituyente en la posición 1 ó 2, seleccionado del grupo que consiste de -H, a) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p'}$ o disustituido en carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}$O-, -$(CH_2)_{2-3}$NH-, -$(CH_2)_{1-2}$NH$(CH_2)$-, -$(CH_2)_{2-3}$N(alquilo de $C_{1-4}$)- o -$(CH_2)_{1-2}$N(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-; $R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, -$NO_2$, -N($R^{r'}$)$R^{s'}$ (en donde $R^{r'}$ y $R^{s'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{r'}$ y $R^{s'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -(C=O)N($R^{r'}$)$R^{s'}$, -(N-$R^{r'}$)CO$R^{s'}$, -(N-$R^{r'}$)$SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{r'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{r'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión, para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -$(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m' se selecciona de 0, 1 y 2), -$SO_2$N($R^{r'}$)$R^{s'}$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$; b) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p'}$; c) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p'}$; d) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p'}$; e) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que

tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene hasta dos átomos de carbono adicionales reemplazados opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{p'}$; f) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono o disustituida opcionalmente con $R^{p'}$; g) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$; h) un -alquilo de $C_{1-8}$; y i) -alquilo de $C_{1-4}$, monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g); $R^{2'}$ se selecciona del grupo que consiste de: i) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{q'}$ o disustituido en los carbonos adyacentes con –Oalquileno de $C_{1-4}O$-, $-(CH_2)_{2-3}NH$-, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$-, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-; $R^{q'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-8}$, -Oalquilo de $C_{1-8}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), $-(C=O)N(R^{y'})R^{z'}$, $-(N\text{-}R^{r'})COR^{r'}$, $-(N\text{-}R^{r'})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{r'}$ es H o alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{r'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar, de otra manera, un anillo de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, $-(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m' se selecciona de 0, 1 y 2), $-SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$; ii) fenilo o pirídilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{q'}$; iii) fenilo o pirídilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{q'}$; iv) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{q'}$; v) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-6}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{q}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{q'}$; y vi) un grupo hidrocarbono 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 con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{q'}$; $R^{3'}$ se selecciona del grupo que consiste de -H, halo y -alquilo de $C_{1-6}$; n' es 0; Ar' se selecciona del grupo que consiste de: A) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$ o disustituido en los carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}O$-, $-(CH_2)_{2-3}NH$-, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$-, $-(CH_2)_{2-}$

$_3$N(alquilo de $C_{1-4}$)- o -$(CH_2)_{1-2}$N(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-; $R^r$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-8}$, -Oalquilo de $C_1$ $_8$, -fenilo, -Ofenilo, -bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-8}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-8}$, -CN, -$NO_2$, -$N(R^{r'})R^{r'}$ (en donde $R^{r'}$ y $R^{r'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-8}$ y -alquenilo de $C_{1-8}$, o $R^{r'}$ y $R^{r'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión, para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -(C=O)$N(R^{r'})R^{r'}$, -$(N\text{-}R^{r'})COR^{r'}$, -$(N\text{-}R^{r'})SO_2$alquilo de $C_{1-8}$ (en donde $R^{r'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-8}$ o dos $R^{r'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-8}$, -$(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-8}$ (en donde m' se selecciona de 0, 1 y 2), -$SO_2N(R^{r'})R^{r'}$ - $SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-8}$; B) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r'}$; C) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r'}$; D) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$; E) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo están reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{r'}$; F) un grupo hidrocarbono 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 con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{r'}$; G) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o -$CH_3$; H) un -alquilo de $C_{1-8}$, en donde el carbono de unión no porta sustituyentes de hidrógeno, monosustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g), y mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$; I) -alquenilo de $C_2$ o -alquinilo de $C_2$ opcionalmente monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a h); y $R^{5'}$ es $COOR^{6'}$, en donde $R^{6'}$ se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de $C_{1-4}$; o un éster, enantiómero, diastereómero, racémico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster que tiene (a) un miembro de carbono α que está alquilado a través de un metileno interviniente con un grupo que no tiene un hidrógeno retirable por deshidratación unido al metileno, (b) una porción éster con su grupo carboxi unido directamente al miembro de carbono α, y (c) un sustituyente unido al miembro de carbono α, en donde el volumen del sustituyente es más grande que el volumen de la porción éster; y tratar el compuesto de α-hidroxiéster con un agente deshidratante.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan por la presente invención ciertos moduladores del receptor de la CCK-1, basados en pirazol, que tienen la fórmula general: en donde Ar es un grupo aromático o heteroaromático, X es un enzalante de hidrocarbono, Y es un enlace o un enlazante de hidrocarbono y $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ son ciertos sustituyentes orgánicos, métodos para hacer los mismos y métodos de deshidratación estereoselectiva para hacer generalmente ésteres α, β no saturados, ácidos y sus derivados.

DH

P06-2222F

# ESTERES Y ACIDOS-ALFA,BETA NO SATURADOS MEDIANTE DESHIDRATACION ESTEREOSELECTIVA

## CAMPO DE LA INVENCION

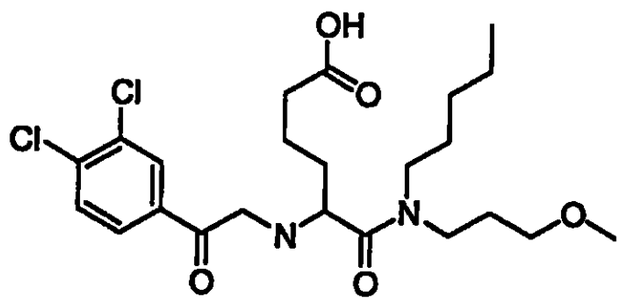
Esta invención se relaciona con los moduladores del receptor de la CCK-1 para el tratamiento de trastornos gastrointestinales y del CNS. Más particularmente, esta invención se relaciona con ciertos compuestos de pirazol útiles como agonistas o antagonistas selectivos del receptor de la CCK-1, así como con métodos para hacer tales compuestos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La colecistocinina (CCK) es una hormona peptídica cerebrointestinal localizada tanto en el sistema gastrointestinal como en el sistema nervioso central. Las acciones de la CCK, están mediadas por dos receptores acoplados a la proteína G: CCK-1 (anteriormente CCK-A) y CCK-2 (anteriormente CCK-B/gastrina). Estos receptores de la CCK se expresan a través del sistema gastrointestinal y en diferentes partes del sistema nervioso central, incluyendo la corteza, el estriato, el hipotálamo, el hipocampo, el bulbo olfativo, las neuronas aferentes vagales, en diferentes nervios entéricos y en el tracto genital.

La CCK tiene varias acciones biológicas. La CCK es el regulador hormonal primario de la contracción de la vesícula biliar en respuesta a un alimento. La CCK estimula las secreciones pancreáticas y biliares, y regula la motilidad del GI y específicamente la motilidad del intestino y del colon. La CCK promueve la síntesis de proteína y el crecimiento celular, especialmente en el sistema GI y en el páncreas. La CCK está involucrada en mediar la saciedad después de un alimento. La CCK es un importante neuromodulador y neurotransmisor involucrado en el trastorno de ansiedad y pánico. La CCK modula la liberación de la dopamina. También se sabe que la CCK antagoniza la analgesia inducida por la morfina y la beta endorfina, y la acción en la nocicepción. Una revisión de los receptores, ligandos de la CCK y las actividades de los mismos puede encontrarse en Tullio, P. et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 2000, 9(1), 129-146.

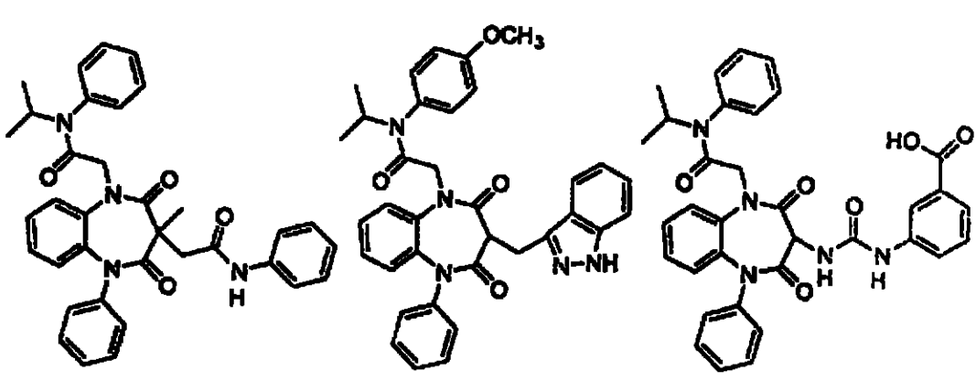
Varios antagonistas del receptor de la CCK-1 están en la actualidad en ensayos clínicos incluyendo, tarazepida, devazepida y lintitript. Los ensayos equivalentes a la Fase III están en progreso por Rotta Research Group y Forest Laboratories con la dexloxiglumida, un antagonista de la CCK-1 para el tratamiento de constipación, síndrome del intestino irritable y dispepsia no ulcerativa.



dexloxiglumida

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

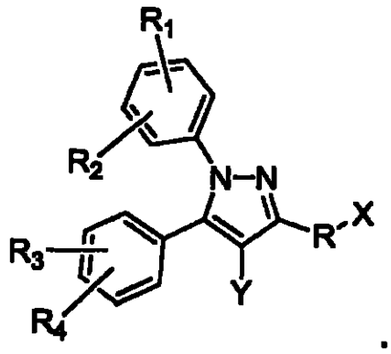
Varios agonistas del receptor de la CCK-1 están bajo investigación preclínica. Glaxo Smith Kline, Inc., está investigando los GW 5823, GW 7854, GW 7178 y GW 8573, 1,5-benzodiacepinas para el tratamiento de cálculos biliares, trastornos gastrointestinales y obesidad.



GW 7178 GW 5823 GW 7854

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

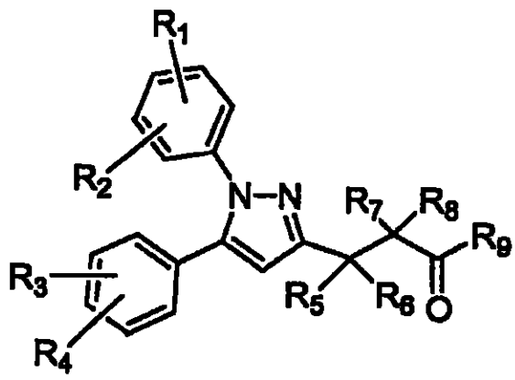
En las Patentes de E.U.A. Nos. 4,826,868 y 5,164,381, se describen ciertos pirazoles para aliviar la inflamación y el tratamiento de trastornos cardiovasculares en mamíferos, que tienen la fórmula general:



.

No se piensa que estos compuestos sean moduladores del receptor de la CCK-1 ni se sugiere que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la actividad del receptor de la CCK-1.

En la Patente de E.U.A. No. 5,051,518, se describen ciertos pirazoles para aliviar la inflamación y tratar trastornos cardiovasculares en los mamíferos, que tienen la fórmula general:



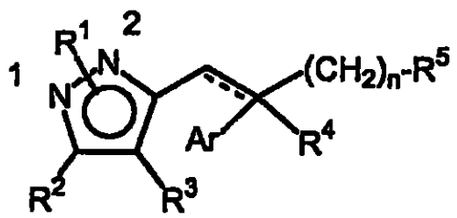
.

No se piensa que estos compuestos sean moduladores del receptor de la CCK-1, ni se sugiere que sean útiles en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la actividad del receptor de la CCK-1.

Las solicitantes han descubierto ahora que ciertos pirazoles, como los descritos a continuación, son útiles como moduladores, agonistas y antagonistas del receptor de la CCK-1, y de manera más particular, antagonistas. Como tales, estos compuestos son útiles para tratar una variedad de estados de enfermedad mediados por las CCK. Las solicitantes también han descubierto métodos para hacer tales compuestos, incluyendo métodos para la síntesis a gran escala de tales compuestos.

## BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Se proporcionan por la presente invención los antagonistas del receptor de la CCK-1, y los métodos para hacer los mismos, que tienen la fórmula general:




(I)

en donde,

$R^1$ es un sustituyente en la posición 1 ó 2, seleccionado del grupo que consiste de -H,

a) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^p$ o disustituido en carbonos adyacentes con –Oalquileno de $C_{1-4}$O-, -$(CH_2)_{2-3}$NH-, -$(CH_2)_{1-2}$NH$(CH_2)$-, -$(CH_2)_{2-3}$N(alquilo de $C_{1-4}$)- o -$(CH_2)_{1-2}$N(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-;

$R^p$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N(R^y)R^z$ (en donde $R^y$ y $R^z$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^y$ y $R^z$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -$(C=O)N(R^y)R^z$, -$(N\text{-}R^t)COR^t$, -$(N\text{-}R^t)SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^t$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^t$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión, para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -$(S=(O)_m)$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m se selecciona de 0, 1 ó 2), -$SO_2N(R^y)R^z$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$;

b) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un

anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^p$;

c) fenilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^p$;

d) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^p$;

e) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene hasta dos átomos de carbono adicionales reemplazados opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^p$ y benzofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^p$;

f) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente

con $R^p$ y benzofusionado opcionalmente, en donde la porción benzofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^p$;

g) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$;

h) un alquilo de $C_{1-8}$; y

i) -alquilo de $C_{1-4}$, monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g);

$R^2$ se selecciona del grupo que consiste de:

i) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^q$ o disustituido en los carbonos adyacentes con –Oalquileno de $C_{1-4}O$-, $-(CH_2)_{2-3}NH$-, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$-, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-;

$R^q$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (en donde $R^y$ y $R^z$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$, -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^y$ y $R^z$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene

opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -(C=O)N($R^y$)$R^z$, -(N-$R^t$)C$OR^t$, -(N-$R^t$)$SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^t$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^t$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar, de otra manera, un anillo de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -(S=$(O)_m$)-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m se selecciona de 0, 1 ó 2), -$SO_2$N($R^y$)$R^z$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$;

ii) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^q$;

iii) fenilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^q$;

iv) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^q$;

v) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-6}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional

reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^q$ y benzofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^q$; y

vi) un grupo hidrocarbono 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 con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente con $R^p$ y benzofusionado opcionalmente, en donde la porción benzofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^q$;

$R^3$ se selecciona del grupo que consiste de -H, halo y alquilo de $C_{1-6}$;

n se selecciona de 0, 1 ó 2, con la condición de que, en donde $R^5$ está unido a través de -S-, n es 1 ó 2;

$R^4$ se selecciona del grupo que consiste de -H, halo o alquilo de $C_{1-6}$ o está ausente en el caso en donde está presente un enlace doble en la estructura anterior;

Ar se selecciona del grupo que consiste de:

A) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^r$ o disustituido en los carbonos adyacentes con –Oalquileno de $C_{1-4}$O-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)-$;

$R^r$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^y)R^z$ (en donde $R^y$ y $R^z$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^y$ y $R^z$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión, para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), $-(C=O)N(R^y)R^z$, $-(N-R^t)COR^t$, $-(N-R^t)SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^t$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^t$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, $-(S=(O)_m)$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m se selecciona de 0, 1 ó 2), $-SO_2N(R^y)R^z$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$;

B) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^r$;

C) fenilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros para formar un anillo

aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^r$;

D) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^r$;

E) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^r$ y benzofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo están reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^r$; y

F) un grupo hidrocarbono 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 con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente con $R^r$ y benzofusionado opcionalmente, en donde la porción benzofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^r$;

$R^5$ se selecciona del grupo que consiste de:

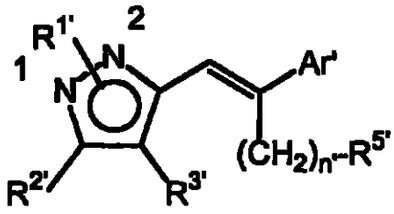
I) -$COOR^6$, en donde $R^6$ se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de $C_{1-4}$,

II) -$CONR^7R^8$, en donde $R^7$ y $R^8$ se seleccionan de manera independiente del grupo que consiste de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -cicloalquilo de $C_{3-6}$ opcionalmente sustituidos con hidroxi, o $R^7$ y $R^8$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 5 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$) y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo; y

III) tetrazolilo, [1,2,4]triazol-3-ilsulfanilo, [1,2,4]triazol-3-ilsulfonilo, [1,2,4]triazol-3-sulfinilo y [1,2,3]triazol-4-ilsulfanilo, [1,2,3]triazol-4-ilsulfonilo, [1,2,3]triazol-4-sulfinilo;

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

Con respecto a los métodos para hacer los compuestos de acuerdo con esta invención que comprenden una deshidratación estereoselectiva de un α-hidroxiéster, se proporcionan por la presente invención métodos sintéticos para hacer los compuestos que tienen la fórmula general:




(I')

ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde,

$R^{1'}$ es un sustituyente en la posición 1 ó 2, seleccionado del grupo que consiste de -H,

a) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p'}$ o disustituido en carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}$O-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)-$;

$R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), $-(C=O)N(R^{y'})R^{z'}$, $-(N-R^{t'})COR^{t'}$, $-(N-R^{t'})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{t'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión, para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, $-(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m'

se selecciona de 0, 1 ó 2), $-SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$;

b) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p'}$;

c) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p'}$;

d) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p'}$;

e) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene hasta dos átomos de carbono adicionales reemplazados opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{p'}$;

f) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono o disustituida opcionalmente con $R^{p'}$;

g) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$;

h) un -alquilo de $C_{1-6}$; y

i) -alquilo de $C_{1-4}$, monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g);

$R^{2'}$ se selecciona del grupo que consiste de:

i) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{q'}$ o disustituido en los carbonos adyacentes con –Oalquileno de $C_{1-4}$O-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)-$;

$R^{q'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$

pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), $-(C=O)N(R^{y'})R^{z'}$, $-(N-R^{t'})COR^{t'}$, $-(N-R^{t'})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t'}$ es H o alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{t'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar, de otra manera, un anillo de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, $-(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m' se selecciona de 0, 1 y 2), $-SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$;

ii) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{q'}$;

iii) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{q'}$;

iv) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{q'}$;

v) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-6}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{q'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{q'}$; y

vi) un grupo hidrocarbono 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 con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{q'}$;

$R^{3'}$ se selecciona del grupo que consiste de -H, halo y -alquilo de $C_{1-6}$;

n' es 0;

Ar' se selecciona del grupo que consiste de:

A) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$ o disustituido en los carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}$O-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)-$;

$R^{r'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión, para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -$(C=O)N(R^{y'})R^{z'}$, -$(N\text{-}R^{t'})COR^{t'}$, -$(N\text{-}R^{t'})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{t'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -$(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m' se selecciona de 0, 1 y 2), -$SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$;

B) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r'}$;

C) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros para formar un

anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r'}$;

D) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$;

E) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo están reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{r'}$;

F) un grupo hidrocarbono 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 con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{r'}$;

G) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos

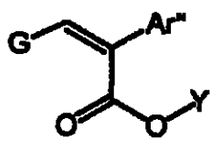
enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$;

H) un -alquilo de $C_{1-8}$, en donde el carbono de unión no porta sustituyentes de hidrógeno, monosustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g), y mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r}$;

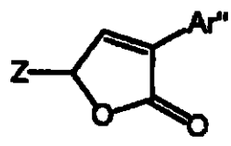
I) -alquenilo de $C_2$ o -alquinilo de $C_2$ opcionalmente monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a h); y

$R^{5'}$ es $COOR^{6'}$, en donde $R^{6'}$ se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de $C_{1-4}$.

Con respecto a los métodos para hacer los compuestos de acuerdo con esta invención que comprenden una deshidratación estereoselectiva de un α-hidroxiéster, se proporcionan por la presente invención métodos sintéticos para hacer los compuestos que tienen las fórmulas generales:




(II)




(III),

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

en donde,

G se selecciona del grupo que consiste de

a) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p'}$ o disustituido en carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}$O-, -$(CH_2)_{2-3}$NH-, -$(CH_2)_{1-2}$NH$(CH_2)$-, -$(CH_2)_{2-3}$N(alquilo de $C_{1-4}$)- o -$(CH_2)_{1-2}$N(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-;

$R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -$(C=O)N(R^{y'})R^{z'}$, -$(N\text{-}R^{t'})COR^{t'}$, -$(N\text{-}R^{t'})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{t'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión, para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -$(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $m'$ se selecciona de 0 y 2), -$SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$;

b) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la

cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p*}$;

c) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p*}$;

d) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p*}$;

e) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene hasta dos átomos de carbono adicionales reemplazados opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p*}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{p*}$;

f) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p*}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono o disustituida opcionalmente con $R^{p*}$;

g) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$;

h) un -alquilo de $C_{1-8}$; mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p'}$ o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g);

i) -alquenilo de $C_2$ o -alquinilo de $C_2$ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a h); y

j) $-COOR^{7'}$, en donde $R^{7'}$ es -alquilo de $C_{1-8}$, arilo, heteroarilo cicloalquilo de $C_{4-8}$;

$Ar^{a'}$ se selecciona del grupo que consiste de:

A) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$ o disustituido en los carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}O$-, $-(CH_2)_{2-3}NH$-, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)$-, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-;

$R^{r'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-8}$, -Oalquilo de $C_{1-8}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-8}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-8}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-8}$ y -alquenilo de $C_{1-8}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión, para formar un anillo, de

otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), $-(C=O)N(R^{y''})R^{z''}$, $-(N-R^{t''})COR^{t''}$, $-(N-R^{t''})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t''}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{t''}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, $-(S=(O)_{m''})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $m''$ se selecciona de 0 ó 2), $-SO_2N(R^{y''})R^{z''}$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$;

B) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r''}$;

C) fenilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r''}$;

D) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r''}$;

E) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo están reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{r'}$; y

F) un grupo hidrocarbono 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 con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{r'}$;

G) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$;

H) un -alquilo de $C_{1-8}$, en donde el carbono de unión no porta sustituyentes de hidrógeno, mono, di o trisustituido opcionalmente con un $R^{r'}$ o

un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g); y

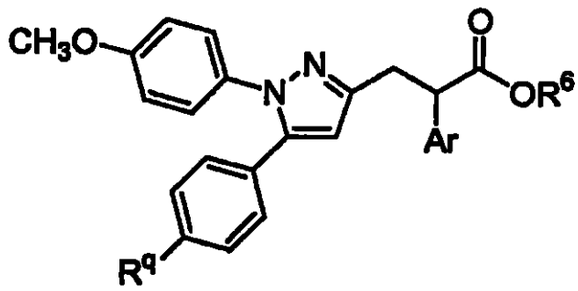
l) -alquenilo de $C_2$ o -alquinilo de $C_2$, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a h);

Y es -H o -alquilo de $C_{1-4}$; y

Z es -alquilo de $C_{1-8}$ u -Oalquilo de $C_{1-8}$.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Considerando la Patente de E.U.A. No. 5,051,518, columnas 20 y 21 referida anteriormente, las Solicitantes de la invención no incluyen los compuestos de la siguiente fórmula y/o mezclas racémicas de tales compuestos y/o composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos o mezclas racémicas de los mismos:




en donde $R^q$, Ar y $R^6$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

| CP# | $R^q$ | Ar | $R^s$ |
|---|---|---|---|
| R1 | -Cl | fenilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R2 | -Cl | 3,4-diMeO-fenilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R3 | -Cl | 4-MeO-fenilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R4 | $-CH_3$ | 2-naftilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R5 | $-CH_3$ | 1-naftilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R6 | $-CH_3$ | 2-MeO-fenilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R7 | $-CH_3$ | 2-piridilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R8 | $-CH_3$ | 2-carboximetil-fenilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R9 | $-CH_3$ | 3-piridilo- | $-CH_2CH_3$ |
| R10 | -Cl | 4-MeO-fenilo- | -H |
| R11 | -Cl | 3,4-diMeO-fenilo- | -H |
| R12 | $-CH_3$ | 2-naftilo- | -H |
| R13 | $-CH_3$ | 1-naftilo- | -H |
| R14 | $-CH_3$ | 2-MeO-fenilo- | -H |
| R15 | $-CH_3$ | 2-carboxi-fenilo- | -H |
| R16 | $-CH_3$ | 4-bifenilo | $-CH_2CH_3$ |
| R17 | $-CH_3$ | 4-bifenilo | -H |

La presente invención no incluye el uso de tales compuestos y/o mezclas racémicas de los mismos y/o composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos o mezclas racémicas de los mismos para tratar pacientes (humanos y otros mamíferos) con trastornos relacionados con la modulación del receptor de la CCK-1. La presente invención también incluye métodos para hacer tales compuestos y/o mezclas racémicas de los mismos.

De manera preferida, $R^1$, sustituido opcionalmente con $R^p$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno,

a) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo,

b) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4,5,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4, 5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo,

c) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,

d) naftilo,

e) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo,

f) piridinilo, piridinil-N-óxido, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, 1-oxi-piridin-2,3 ó 4-ilo,

g) ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidin-2,3 ó 4-ilo, 2-pirrolin-2,3,4 ó 5-ilo, 3-pirrolin-2 ó 3-ilo, 2-pirazolin-3,4 ó 5-ilo, morfolin-2,3,5 ó 6-ilo, tiomorfolin-2,3,5 ó 6-ilo, piperacin-2,3,5 ó 6-ilo, pirrolidin-2 ó 3-ilo, homopiperidinilo, adamantanilo,

h) metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, pent-2-ilo, hexilo, hex-2-ilo, y

i) -alquilo de $C_{1-2}$ monosustituido con cualquiera de los sustituyentes preferidos de a) a g).

De manera más preferida, $R^1$, sustituido opcionalmente con $R^p$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de -H, metilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, piridinilo, piridinilmetilo y piridinil-N-óxido. El $R^1$ específico se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-t-butil-fenilo, bencilo, ciclohexilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-triflourometil-2-piridilo, 2-piridil-N-óxido, 4-metansulfonil-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-piridinil-metilo, benzo[1,3]diox-5-ilo, 2,3-dihidro benzo[1,4]dioxin-6-ilo y ciclohexilmetilo.

De manera preferida, $R^p$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NH(CO)H$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3(CO)H$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH,

-$COOCH_3$, -$COOCH_2CH_3$, -$NH_2$, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -$NH(CH_2CH_2CH_3)$, -$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), -$NH(CH_2(CH_3)_2)$, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_2CH_3)_2$, -$NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, -$NCH_3(CH_2CH_3)$, -$NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

De manera más preferida, $R^p$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, t-butilo, metansulfonilo, fenoxi, isopropilo e hidroxi.

De manera preferida, $R^2$, sustituido opcionalmente con $R^q$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de:

i) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo,

ii) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5, 6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4,5,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo,

iii) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,

iv) naftilo,

v) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, y

vi) piridinilo, piridinil-N-óxido, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo.

De manera más preferida, $R^2$, sustituido opcionalmente con $R^q$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo y quinolinilo. El $R^2$ específico se selecciona del grupo que consiste de 4-metil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-metoxi-fenilo, fenilo, 4-fenoxi-fenilo, naftalen-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, piridin-4-ilmetilo, 4-benciloxi-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo, 4-bromo-2-cloro-fenilo, 4-bromo-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 4-morfolin-1-il-fenilo, 4-pirrolidin-1-il-fenilo, 4-(N-propilamino)-fenilo, 4-(N-isobutilamino)-fenilo, 4-dietilamino-fenilo, 4-(N-alilamino)-fenilo, 4-(N-isopropilamino)-fenilo, 4-(N-metil-N-propilamino)-fenilo, 4-(N-metil-N-isopropilamino)-fenilo, 4-(N-metil-N-etilamino)-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(N-metil-N-propilamino)-2-cloro-fenilo, 4-(N-etil-N-metilamino)-2-cloro-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-2-cloro-fenilo, 4-acetidinil-

fenilo, 4-(pirrolidin-2-on-1-il)-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 1-metil-5-indolinilo, 5-indolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-quinolinilo, benzo[1,3]diox-5-ilo y 7-metoxi-benzofuran-2-ilo.

De manera preferida, $R^q$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, -NH(CO)H, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3(CO)H$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

De manera más preferida, $R^q$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, bromo, cloro, metoxi, ciclopentiloxi, fenoxi, benciloxi, pirrolidinilo, N-metil-N-etilamino y dimetilamino. De manera preferida, éstos son 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^q$.

De manera preferida, $R^3$ se selecciona del grupo que consiste de -H, -F, -Cl, -Br y $-CH_3$.

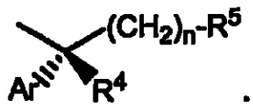
De manera más preferida, $R^3$ es -H.

De manera preferida n es 0 ó 1.

De manera preferida, $R^4$ se selecciona del grupo que consiste de -H, -F y $-CH_3$.

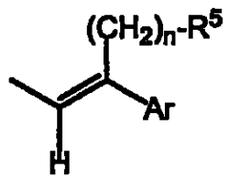
De manera más preferida, $R^4$ es -H.

En una modalidad preferida de la invención, el Ar unido al carbono está saturado, y tiene la configuración




.

En otra modalidad preferida de la presente invención, el Ar unido al carbono está no saturado y tiene la configuración




De manera preferida Ar, sustituido opcionalmente con $R^r$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de:

A) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo,

B) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo,

C) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,

D) naftilo,

E) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, y

F) piridinilo, piridinil-N-óxido, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo.

De manera más preferida, Ar, sustituido opcionalmente con $R^r$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, benzofuran-3-ilo, 4, 5, 6 ó 7-benzotiofenilo, 4, 5, 6 ó 7-benzo[1,3]dioxolilo, 8-quinolinilo, 2-indolilo, 3-indolilo y piridinilo. El Ar específico, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-yodo-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, benzofuran-3-ilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 3-trifluorometilsulfanil-fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo,

3-nitro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, 3-indolilo, 1-metil-indol-3-ilo, 4-bifenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo y 2-metil-3-trifluorometil-fenilo. De manera preferida, hay 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^r$.

De manera preferida, $R^r$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -propilo, -t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, -NH(CO)H, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3(CO)H$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

De manera más preferida, $R^r$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, dimetilamino, flúor, cloro, yodo, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, fenilo y trifluorometilsulfanilo.

De manera preferida, $R^5$ se selecciona del grupo que consiste de:

I) -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$,

II) -CONH($CH_3$), -CONH($CH_2CH_3$), -CONH($CH_2CH_2CH_3$), -CONH($CH(CH_3)_2$), -CONH($CH_2CH_2CH_2CH_3$), -CONH($CH(CH_3)CH_2CH_3$), -CONH($C(CH_3)_3$), -CONH(ciclohexilo), -CONH(2-hidroxi-ciclohexilo), -CON($CH_3)_2$, -CONCH$_3$($CH_2CH_3$), -CONCH$_3$($CH_2CH_2CH_3$), -CONCH$_3$($CH(CH_3)_2$), -CONCH$_3$($CH_2CH_2CH_2CH_3$), -CONCH$_3$($CH(CH_3)CH_2CH_3$), -CONCH$_3$($C(CH_3)_3$), -CON($CH_2CH_3)_2$, -CO-piperidin-1-ilo, -CO-morfolin-4-ilo, -CO-piperacin-1-ilo, -CO-imidazolidin-1-ilo, -CO-pirrolidin-1-ilo, -CO-2-pirrolin-1-ilo, -CO-3-pirrolin-1-ilo, -CO-2-imidazolin-1-ilo, -CO-piperidin-1-ilo, y

III) -tetrazolilo, 1H-[1,2,4]triazol-5-ilsulfinilo, 1H-[1,2,4]triazol-5-ilsulfonilo, 1H-[1,2,4]triazol-5-ilsulfanilo,

De manera más preferida, $R^5$ se selecciona del grupo que consiste de -COOH y tetrazol-5-ilo.

Se entenderá que cuando cualquier símbolo genérico sustituyente se utilice en la presente en una pluralidad de posiciones de sustitución, la asignación de los sustituyentes específicos en cada una de tales posiciones de sustitución, se hace de manera independiente de cualquiera otra asignación en cualquier otra de tales posiciones de sustitución. De manera análoga, cuando se utiliza cualquier índice en la presente en una pluralidad de posiciones, la asignación de los valores del índice específico en cada una de tales posiciones se hace de manera independiente de cualquier otra asignación en cualquier otra de tales posiciones.

Los compuestos preferidos de fórmula (I') son los compuestos preferidos, los más preferidos y los aún más preferidos de fórmula (I) con los sustituyentes descritos como en sus contrapartes designadas como no primas en las asignaciones anteriores del sustituyente, con las siguientes diferencias:

De manera más preferida, $R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, t-butilo, metansulfonilo, fenoxi, isopropilo e hidroxi.

De manera preferida, $R^{q'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NH(CO)H$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3(CO)H$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO(CH_3)$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo;

De manera preferida, $R^{3'}$ se selecciona del grupo que consiste de -H, -F, -Cl, -Br y $-CH_3$;

De manera más preferida, $R^{3'}$ es -H;

De manera preferida, Ar', sustituido opcionalmente con $R^{r'}$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de:

A) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo,

B) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo,

C) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,

D) naftilo,

E) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, oxazolopiridinilo,

F) piridinilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, naftiridinilo,

G) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, piperacinilo, N-metilpiperidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

H) t-butilo, t-hexilo, $-CF_3$, $-CF_2$alquilo de $C_{1-4}$, y

I) etenilo, etinilo, cinamilo;

De manera más preferida, Ar', sustituido opcionalmente con $R^{r'}$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, benzofuran-3-ilo, 4, 5, 6 ó 7-benzotiofenilo, 4, 5, 6 ó 7-benzo[1,3]dioxolilo, 8-quinolinilo, 2-indolilo, 3-indolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CF_3$ y t-butilo.

El Ar' específico, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, benzofuran-3-ilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, 3-nitro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, 3-indolilo, 1-metil-indol-3-ilo, 4-bifenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo y 2-metil-3-trifluorometil-fenilo, t-butilo y $-CF_3$. De manera preferida, hay 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^{r'}$;

De manera preferida, $R^{r'}$ se selecciona del grupo consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -propilo, -t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NH(CO)H$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3(CO)H$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo;

De manera más preferida, $R^{r'}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, dimetilamino, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, fenilo y trifluorometilsulfanilo;

De manera preferida, $R^{5'}$ es $-COOR^{6'}$, en donde $-COOR^{6'}$ es -COOH o un grupo hidrolizable;

De manera más preferida, $R^{5'}$ se selecciona del grupo que consiste de $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$ y $-COOCH(CH_3)_2$.

Los compuestos de fórmula (II) preferidos, son aquellos en los cuales los sustituyentes preferidos se describen como sigue:

De manera preferida, G, sustituido opcionalmente con $R^{p'}$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de

a) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo,

b) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4,5,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4, 5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo,

c) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,

d) naftilo,

e) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo,

f) piridinilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, 1-oxi-piridin-2,3 ó 4-ilo,

g) ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidin-2,3 ó 4-ilo, 2-pirrolin-2,3,4 ó 5-ilo, 3-pirrolin-2 ó 3-ilo, 2-pirazolin-3,4 ó 5-ilo, morfolin-2,3,5

ó 6-ilo, tiomorfolin-2,3,5 ó 6-ilo, piperacin-2,3,5 ó 6-ilo, pirrolidin-2 ó 3-ilo, homopiperidinilo, adamantanilo,

h) metilo, isopropilo, t-butilo, t-hexilo, $-CF_3$, $-CF_2$alquilo de $C_{1-4}$,

i) etenilo, etinilo, cinamilo, y

j) -COOmetilo, -COOfenilo, -COObencilo, -COOciclohexilo, COOi-pentilo;

De manera preferida, G, sustituido opcionalmente con $R^{p'}$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, ciclohexilo, piridinilo y pirazolilo. La G específica se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-t-butil-fenilo, 4-trifluorometil-2-piridilo, 4-metansulfonil-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, benzo[1,3]diox-5-ilo, 2,3-dihidro benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-pirazolilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, ciclohexilo, morfolinilo, t-butilo, $-CF_3$, metilo, isopropilo, etenilo, cinamilo, -COOmetilo, -COOfenilo y -COOciclohexilo;

De manera preferida, $R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$,

ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo;

De manera más preferida, $R^{p''}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, t-butilo, metansulfonilo, fenoxi, isopropilo e hidroxi;

De manera preferida, Ar", sustituido opcionalmente con $R^{r''}$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de:

A) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo,

B) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo,

1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo,

C) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,

D) naftilo,

E) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, oxazolopiridinilo,

F) piridinilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, naftiridinilo,

G) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, piperacinilo, N-metilpiperidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

H) t-butilo, t-hexilo, $-CF_3$, $-CF_2$alquilo de $C_{1-4}$, y

I) etenilo, etinilo, cinamilo;

De manera más preferida, Ar", sustituido opcionalmente con $R^r$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, benzofuran-3-ilo, 4, 5, 6 ó 7-benzotiofenilo, 4, 5, 6 ó 7-

benzo[1,3]dioxolilo, 8-quinolinilo, 2-indolilo, 3-indolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -$CF_3$ y t-butilo.

El $Ar^n$ específico, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, benzofuran-3-ilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, 3-nitro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, 3-indolilo, 1-metil-indol-3-ilo, 4-bifenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo y 2-metil-3-trifluorometil-fenilo, t-butilo y -$CF_3$. De manera preferida, hay 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^{r''}$;

De manera preferida, $R^{r''}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -$CH_3$, -$CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, -$OCH_3$, -$OCH_2CH_3$, -$OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -$NO_2$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)N(CH_3)_2$, -$C(O)NH(CH_3)$, -$NHCOCH_3$, -$NCH_3COCH_3$, -$NHSO_2CH_3$, -$NCH_3SO_2CH_3$, -$C(O)CH_3$, -$SO_2CH_3$, -$SO_2NH_2$, -$SO_2NHCH_3$, -$SO_2N(CH_3)_2$, -$SCF_3$, -F, -Cl, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH, -$COOCH_3$, -$COOCH_2CH_3$, -$NH_2$, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -$NH(CH_2CH_2CH_3)$, -$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), -$NH(CH_2(CH_3)_2)$, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_2CH_3)_2$, -$NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, -$NCH_3(CH_2CH_3)$,

-$NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo;

De manera más preferida, $R^{r'}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, dimetilamino, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, fenilo y trifluorometilsulfanilo;

De manera preferida, Y es -H, metilo, etilo, isopropilo o propilo.

Los compuestos de fórmula (III) preferidos, son aquéllos en los cuales los sustituyentes preferidos se describen como sigue:

De manera preferida, Ar", sustituido opcionalmente con $R^{r'}$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de:

A) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo,

B) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo,

C) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo,

D) naftilo,

E) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, oxazolopiridinilo,

F) piridinilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, naftiridinilo,

G) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, piperacinilo, N-metilpiperidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo,

H) t-butilo, t-hexilo, $-CF_3$, $-CF_2$alquilo de $C_{1-4}$, y

I) etenilo, etinilo, cinamilo;

De manera más preferida, Ar", sustituido opcionalmente con $R^{r}$ como se describió anteriormente, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, benzofuran-3-ilo, 4, 5, 6 ó 7-benzotiofenilo, 4, 5, 6 ó 7-benzo[1,3]dioxolilo, 8-quinolinilo, 2-indolilo, 3-indolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CF_3$ y t-butilo.

El Ar" específico, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-

fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, benzofuran-3-ilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, 3-nitro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, 3-indolilo, 1-metil-indol-3-ilo, 4-bifenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-metil-3-trifluorometil-fenilo, t-butilo y $-CF_3$. De manera preferida, hay 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^{r'}$;

De manera preferida, $R^{r'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo;

De manera más preferida, $R^{r'}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, dimetilamino, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, fenilo y trifluorometilsulfanilo;

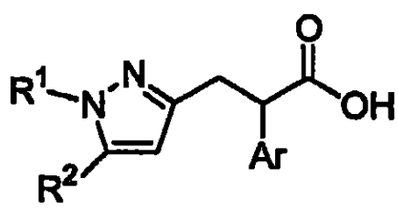
De manera preferida, Z se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, hexilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y hexiloxi;

De manera más preferida, Z es metilo o metoxi.

Las "sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos", se refieren a aquellas formas de sales y ésteres de los compuestos de la presente invención, que serían evidentes al químico farmacéutico, es decir, aquéllas que no son tóxicas y que afectarían de manera favorable las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención. Estos compuestos que tienen propiedades farmacocinéticas favorables serían evidentes al químico farmacéutico, es decir, aquéllos que no son tóxicos y que poseen tales propiedades farmacocinéticas para proporcionar suficiente gusto agradable, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de naturaleza más práctica, los cuales también son importantes en la selección, son el costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, rendimiento, estabilidad, higroscopicidad y capacidad de flujo del fármaco a granel resultante. Además, las sales aceptables de carboxilatos incluyen sodio, potasio, calcio y magnesio. Los ejemplos de las sales catiónicas adecuadas incluyen bromhídrico, yodhídrico, clorhídrico, perclórico, sulfúrico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, mandélico, metansulfónico, hidroetansulfónico, bencensulfónico, oxálico, palmoico, 2-naftalensulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexansulfámico y sacárico. Los ejemplos de los ésteres adecuados incluyen tales ésteres, en donde uno o

más sustituyentes carbonilo están reemplazados con p-metoxibenciloxicarbonilo, 2,4,6-trimetilbenciloxicarbonilo, 9-antriloxicarbonilo, $CH_3SCH_2COO$-, tetrahidrofur-2-iloxicarbonilo, tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo, fur-2-uloxicarbonilo, benzoilmetoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 4-piridilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, trifenilmetoxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, 2-benciloxifeniloxicarbonilo, 4-metiltiofeniloxicarbonilo o tetrahidropiran-2-iloxicarbonilo.

Los compuestos preferidos del Cuadro 1a, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo con los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción A y como se describen en el Método 2, se dan por la siguiente fórmula:




en donde $R^2$, $R^1$ y Ar se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 1a**

| EJ. | $R^2$ | $R^1$ | Ar | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|
| 1 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- [enantiómero (S), sal de $Na^+$] | 481.1 |
| 2 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 481.1 |
| 3 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- [enantiómero (R)] | 481.1 |
| 4 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- [enantiómero (S), sal de TFA] | 481.1 |
| 5 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | 443.2 |
| 6 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 443.2 |
| 7 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 447.2 |
| 8 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 427.2 |
| 9 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | 447.2 |
| 10 | (2-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 483.1 |
| 11 | (2-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 467.1 |
| 12 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo- | 467.1 |
| 13 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 473.2 |
| 15 | Fenilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 449.2 |
| 16 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Nitro-fenilo)- | 536.2 |
| 17 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | 487.2 |
| 18 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,3-Difluoro-fenilo)- | 503.1 |
| 19 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Trifluorometil-fenilo)- | 535.1 |
| 20 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Etoxi-fenilo)- | 511.1 |
| 21 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2-Fluoro-3-trifluorometil-fenilo)- | 537.1 |
| 22 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 575.2 |
| 23 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Trifluorometoxi-fenilo)- | 527.1 |
| 24 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3-yodo-fenilo)- | 577.0 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 25 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3,5-Dimetil-fenilo)- | 479.1 |
| | 26 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Trifluorometil-sulfanil-fenilo)- | 551.0 |
| | 27 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 493.2 |
| | 28 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- [enantiómero (R)] | 493.2 |
| 5 | 29 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- [enantiómero (S)] | 493.2 |
| | 30 | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 459.2 |
| | 31 | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- [enantiómero (R)] | 459.2 |
| | 32 | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- [enantiómero (S)] | 459.2 |
| | 32 | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- [enantiómero (S)] | 459.2 |
| | 33 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Bifenil-4-ilo- | 509.2 |
| 10 | 34 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 447.2 |
| | 35 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 447.1 |
| | 36 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 463.1 |
| | 37 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 467.2 |
| | 38 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 467.1 |
| | 39 | (4-Metil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 451.0 |
| | 40 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 411.1 |
| | 41 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Trifluorometil-fenilo)- | Fenilo- | 451.0 |
| 15 | 42 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 481.0 |
| | 43 | (4-Metil-fenilo)- | Bencilo- | (2-Cloro-fenilo)- | 431.0 |
| | 44 | (4-Metil-fenilo)- | Bencilo- | (3-Trifluorometil-fenilo)- | 465.0 |
| | 45 | (4-Metil-fenilo)- | Bencilo- | Naftalen-2-ilo- | 447.1 |
| | 46 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,3-Dicloro-fenilo)- | 519.0 |
| | 142 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Metil-fenilo)- | 427.5 |
| | 143 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Fluoro-fenilo)- | 431.2 |
| 20 | 144 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,6-Dicloro-fenilo)- | 481.1 |
| | 145 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 443.2 |
| | 146 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,3-Dimetoxi-fenilo)- | 473.2 |
| | 147 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 447.1 |
| | 148 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 427.2 |

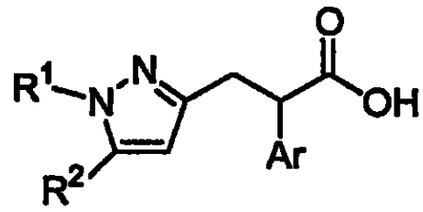
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 149 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | 481.1 |
| 150 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo- | 413.2 |
| 151 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- [enantiómero (R)] | 463.2 |
| 152 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- [enantiómero (S)] | 463.2 |
| 153 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Benzo[b]tiofen-4-ilo- | 469.1 |
| 154 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 451.0 |
| 155 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 431.0 |
| 156 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | Fenilo- | 417.1 |
| 157 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 447.1 |
| 158 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 451.0 |
| 159 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | (3-Trifluorometil-fenilo)- | 485.0 |
| 160 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 467.1 |
| 161 | (4-Metil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 467.1 |
| 162 | (4-Metil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | Fenilo- | 417.1 |
| 163 | (4-Metil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 447.1 |
| 164 | (4-Metil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 451.0 |
| 165 | (4-Metil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | (3-Trifluorometil-fenilo)- | 485.0 |
| 166 | (4-Metil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 467.1 |
| 167 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 447.1 |
| 168 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 431.0 |
| 169 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | Fenilo- | 397.1 |
| 170 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 427.1 |
| 171 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 431.0 |
| 172 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Trifluorometil-fenilo)- | 466.1 |
| 173 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 447.1 |
| 174 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Trifluorometil-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 501.1 |
| 175 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Trifluorometil-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 485.0 |
| 176 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Trifluorometil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 465.1 |
| 177 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Trifluorometil-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 481.1 |
| 178 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Trifluorometil-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 485.0 |
| 179 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Trifluorometil-fenilo)- | (3-Trifluorometil-fenilo)- | 519.1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 180 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Trifluorometil-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 501.1 |
| 181 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 501.0 |
| 182 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 485.0 |
| 183 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 465.1 |
| 184 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Fenilo- | 451.0 |
| 185 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 485.0 |
| 186 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Trifluorometil-fenilo)- | 519.0 |
| 187 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 501.0 |
| 188 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Nitro-fenilo)- | 496.1 |
| 189 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | 495.1 |
| 190 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Benzo[b]tiofen-4-ilo- | 507.0 |
| 191 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,3-Difluoro-fenilo)- | 487.1 |
| 192 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2-Trifluorometil-fenilo)- | 519.1 |
| 193 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 535.0 |
| 194 | (4-Metil-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Trifluorometoxi-fenilo)- | 535.1 |
| 195 | (4-Metil-fenilo)- | Bencilo- | Naftalen-1-ilo- | 447.1 |
| 196 | (4-Metil-fenilo)- | Bencilo- | (3-Cloro-fenilo)- | 431.0 |
| 197 | (4-Metil-fenilo)- | Bencilo- | (3-Metil-fenilo)- | 411.1 |
| 198 | (4-Metil-fenilo)- | Bencilo- | Fenilo- | 398.1 |
| 199 | (4-Metil-fenilo)- | Bencilo- | (3-Metoxi-fenilo)- | 427.1 |
| 200 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Cloro-4-fluoro-fenilo)- | 485.1 |
| 201 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 467.1 |
| 202 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,6-Dicloro-fenilo)- | 501.1 |
| 203 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Metoxi-fenilo)- | 463.1 |
| 204 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo- | 433.1 |
| 205 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Metil-fenilo)- | 447.1 |
| 206 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Fluoro-fenilo)- | 451.1 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 207 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 483.1 |
| 208 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Piridil-3-ilo- | 434.1 |
| 209 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 501.0 |
| 210 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 517.1 |
| 211 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 497.1 |
| 212 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 517.1 |
| 213 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Nitro-fenilo)- | 512.1 |
| 214 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | 511.1 |
| 215 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Fluoro-3-trifluorometil-fenilo)- | 553.1 |
| 216 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 551.1 |
| 217 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Yodo-fenilo)- | 593.0 |
| 218 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3,5-Dimetil-fenilo)- | 495.1 |
| 219 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,3-Dicloro-fenilo)- | 535.0 |
| 220 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 457.1 |
| 221 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 477.1 |
| 222 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo- | 443.1 |
| 223 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 493.1 |
| 224 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Nitro-fenilo)- | 488.1 |
| 225 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,3-Difluoro-fenilo)- | 479.1 |
| 226 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Trifluorometil-fenilo)- | 511.1 |
| 227 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Etoxi-fenilo)- | 487.2 |
| 228 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Fluoro-3-trifluorometil-fenilo)- | 529.1 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 229 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 527.1 |
| | 230 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Trifluorometil-sulfanil-fenilo)- | 543.1 |
| | 231 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Yodo-fenilo)- | 569.1 |
| | 232 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3,5-Dimetil-fenilo)- | 471.2 |
| 5 | 233 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,3-Dicloro-fenilo)- | 511.1 |
| | 234 | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 443.2 |
| | 235 | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 463.1 |
| | 236 | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 479.2 |
| | 237 | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 479.2 |
| | 238 | Fenilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 433.1 |
| | 239 | Fenilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 449.2 |
| | 240 | Fenilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 429.2 |
| | 241 | Fenilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo- | 399.2 |
| 10 | 242 | (2-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 463.1 |
| | 243 | (2-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo- | 433.1 |
| | 244 | (2-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 483.1 |
| | 245 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 505.2 |
| | 246 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 525.2 |
| | 247 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-1-ilo- | 541.2 |
| | 248 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metoxi-fenilo)- | 521.2 |
| | 249 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo- | 491.2 |
| | 250 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- | 541.2 |
| | 251 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | 535.2 |
| 15 | 252 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,3-Difluoro-fenilo)- | 527.2 |
| | 253 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Trifluorometil-fenilo)- | 559.2 |
| | 254 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Etoxi-fenilo)- | 535.2 |
| | 255 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2-Fluoro-3-trifluorometil-fenilo)- | 577.2 |
| | 256 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Trifluorometoxi-fenilo)- | 575.2 |
| 20 | 257 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Trifluorometil-sulfanil-fenilo)- | 591.2 |
| | 258 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Yodo-fenilo)- | 617.1 |
| | 259 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3,5-Dimetil-fenilo)- | 519.2 |
| | 260 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (2,3-Dicloro-fenilo)- | 559.1 |

Los compuestos preferidos del Cuadro 1b, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo con los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción A, H, J y L, son dados por la fórmula:



en donde $R^2$, $R^1$ y Ar se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

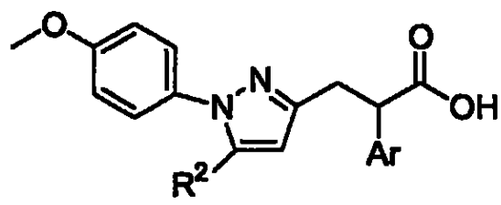
**CUADRO 1b**

| EJ. | $R^2$ | $R^1$ | Ar | $[M+H]^+$ *$[M-H]^-$ |
|---|---|---|---|---|
| 77 | (4-Bromo-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 475/477 |
| 85 | (4-Bromo-2-cloro-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 509/511 |
| 106 | Quinolin-6-ilo- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | 448.2 |
| 126 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | *513 |
| 127 | Naftalen-2-ilo- | (2,5-Dicloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 521/523 |
| 128 | Naftalen-2-ilo | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | 497.1 |
| 319 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | |
| 320 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | 3-Isopropoxi- | |
| 321 | Naftalen-2-ilo | Bencilo- | (3-Metil-fenilo)- | |
| 322 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Bencilo- | (3-Metil-fenilo)- | |
| 323 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | (2,5-Dimetil-fenilo)- | |
| 324 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 325 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | (3-Isopropoxi-fenilo)- |
| 326 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | (2-Fluoro-5-metil-fenilo)- |
| 327 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | (2-Metil-3-trifluorometil-fenilo)- |
| 328 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Hidroxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- [enantiómero (S)] |
| 329 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- |
| 330 | Naftalen-2-ilo | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- |
| 331 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- |
| 332 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,5-Dicloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- |
| 333 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- |
| 334 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Trifluorometilsulfanil-fenilo)- |

El compuesto 328 se hace mediante la desmetilación del Compuesto 1.

Los compuestos preferidos del Cuadro 2, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción A y como se describe en el Método 2 o el Ejemplo 71, se dan por la fórmula:

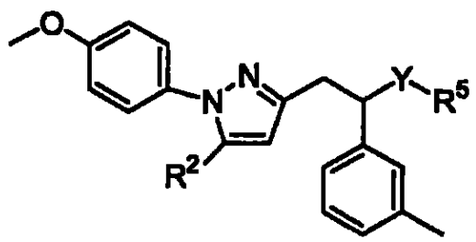



en donde $R^2$ y Ar se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 2**

| EJ | $R^2$ | Ar | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 14 | (4-Metoxi-fenilo)- | Benzofuran-3-ilo- | 469.2 |
| 71 | (4-Metil-fenilo)- | (1H-Indol-3-ilo)- | 452.2 |
| 72 | (4-Metil-fenilo)- | (1-Metil-1H-indol-3-ilo)- | 466.2 |
| 261 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Benzofuran-3-ilo- | 507.1 |
| 262 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Benzofuran-3-ilo- | 483.2 |
| 263 | Fenilo- | Benzofuran-3-ilo- | 439.1 |
| 264 | (2-Cloro-fenilo)- | Benzofuran-3-ilo- | 473.1 |
| 265 | (4-Fenoxi-fenilo)- | Benzofuran-3-ilo- | 531.2 |

Los compuestos preferidos del Cuadro 3a, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción A, B, C, D y H, y como se describe en los Ejemplos 64-68, 73 y 74, se dan por la fórmula:

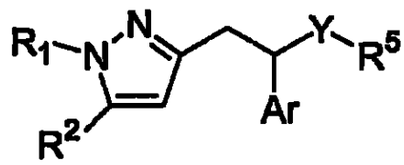


en donde $R^2$ y $R^5$-Y- se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 3a**

| EJ | $R^2$ | $R^5$-Y- | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 64 | (4-Metil-fenilo)- | (2-Hidroxi-ciclohexil-carbamoilo)- | 524.2 |
| 65 | (4-Metil-fenilo)- | Carbamoilo- | 426.2 |
| 66 | (4-Metil-fenilo)- | (Dimetil-carbamoilo)- | 454.2 |
| 67 | (4-Metil-fenilo)- | (Metil-carbamoilo)- | 440.2 |
| 68 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-piperacin-1-carbonilo)- | 509.2 |

Los compuestos preferidos del Cuadro 3b, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción D e I, se dan por la fórmula:



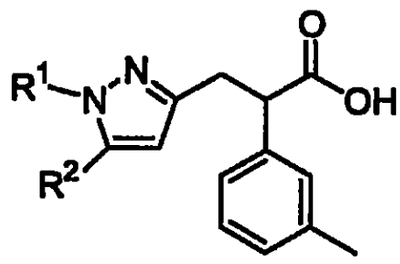
en donde $R^2$ y $R^5$-Y- se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 3b**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | Ar | $R^5$-Y- | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|---|---|
| 74 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (1H-Tetrazol-5-ilo)- | 451.2 |
| 129 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (1H-Tetrazol-5-ilo)- [enantiómero (S)] | 505.3 |
| 130 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (1H-Tetrazol-5-ilo)- [racémico] | 505.1 |
| 131 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (1H-Tetrazol-5-ilo)- [enantiómero (R)] | 505.3 |
| 132 | Benzo[1,3]-dioxol-5-ilo- | (2,5-Dicloro-fenilo)- | (3-cloro-fenilo)- | (1H-Tetrazol-5-ilo)- | 539.0 |
| 135 | 3,4-Dicloro-fenilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (2H-[1,2,4]Triazol-3-ilsulfanilmetilo)- | 550.1 |
| 136 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (2H-[1,2,4]Triazol-3-sulfinilmetilo)- | 496.2 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 137 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (2H-[1,2,4]Triazol-3-sulfonilmetilo)- | 512.2 |
| 138 | 3,4-Dicloro-fenilo- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (2H-[1,2,4]Triazol-3-sulfanilmetilo)- [enantiómero (S)] | 582.3 |
| 335 | (4-Metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- | (2H-[1,2,4]Triazol-3-ilsulfanilmetilo)- | |

Los compuestos preferidos del Cuadro 4, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción E y F, y como se describe en los Métodos 4 y 6, se dan por la fórmula:



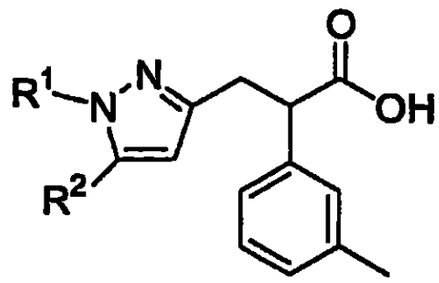

en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 4**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 53 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-ter-Butil-fenilo)- | 531.2 |
| 54 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metansulfonil-fenilo)- | 529.1 |
| 55 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (2-Cloro-fenilo)- | 461.0 |
| 57 | (3-Cloro-fenilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | 485.1 |
| 58 | (4-Benciloxi-fenilo)- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 573.5 |
| 59 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 440.3 |
| 60 | (3-Metoxi-4-metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 441.3 |
| 61 | (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 511.4 |
| 62 | (4-Bromo-3-metil-fenilo)- | (4-Fenoxi-fenilo)- | 567.4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 266 | Naftalen-2-ilo- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | 501.0 |
| 267 | Naftalen-2-ilo- | (2-Cloro-fenilo)- | 467.1 |
| 268 | Naftalen-2-ilo- | (4-Metansulfonil-fenilo)- | 511.1 |
| 269 | Naftalen-2-ilo- | (4-ter-Butil-fenilo)- | 489.2 |
| 270 | Naftalen-2-ilo- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 517.5 |
| 271 | Naftalen-2-ilo- | (4-Metil-fenilo)- | 447.3 |
| 272 | Naftalen-2-ilo- | (4-Fenoxi-fenilo)- | 525.4 |
| 273 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | 519.0 |
| 274 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 485.0 |
| 275 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-ter-Butil-fenilo)- | 507.1 |
| 276 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | 495.0 |
| 277 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Metansulfonil-fenilo)- | 505.1 |
| 278 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-ter-Butil-fenilo)- | 483.2 |
| 279 | (3-Cloro-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 451.0 |
| 280 | (3-Cloro-fenilo)- | (4-Metansulfonil-fenilo)- | 495.1 |
| 281 | (3-Cloro-fenilo)- | (4-ter-Butil-fenilo)- | 473.2 |
| 282 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | 543.1 |
| 283 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (2-Cloro-fenilo)- | 509.1 |
| 284 | (4-Fenoxi-fenilo)- | (4-Metansulfonil-fenilo)- | 553.1 |
| 285 | (4-Benciloxi-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 503.4 |
| 286 | (4-Benciloxi-fenilo)- | (4-Fenoxi-fenilo)- | 581.5 |
| 287 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 510.1 |
| 288 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Fenoxi-fenilo)- | 518.4 |
| 289 | (4-Bromo-3-metil-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 489.3 |
| 290 | (3-Metoxi-4-metil-fenilo- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 511.1 |
| 291 | (3-Metoxi-4-metil-fenilo)- | (4-Fenoxi-fenilo)- | 519.4 |
| 292 | (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo)- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 581.4 |
| 293 | (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo)- | (4-Fenoxi-fenilo)- | 589.5 |
| 294 | (4-Cloro-3-metil-fenilo)- | (4-Isopropil-fenilo)- | 473.2 |

Los compuestos preferidos del Cuadro 5a, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción E y F, y como se describe en los Métodos 4 y 6, se dan por la fórmula:

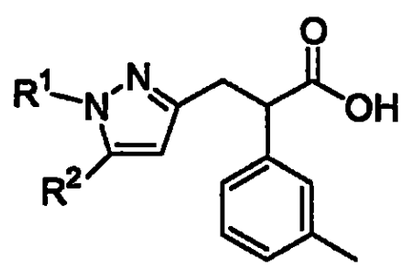


en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 5a**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 52 | Naftalen-2-ilo- | Piridin-2-ilo- | 434.2 |
| 56 | Piridin-3-ilo- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | 452.0 |
| 295 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Piridin-2-ilo- | 452.1 |
| 296 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Piridin-2-ilo- | 428.1 |
| 297 | (3-Cloro-fenilo)- | Piridin-2-ilo- | 418.1 |
| 298 | (4-Fenoxi-fenilo)- | Piridin-2-ilo- | 476.2 |
| 299 | Piridin-3-ilo- | (4-ter-Butil-fenilo)- | 440.2 |

Los compuestos preferidos del Cuadro 5b, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción L, y como se describe en el Ejemplo 105, se dan por la fórmula:

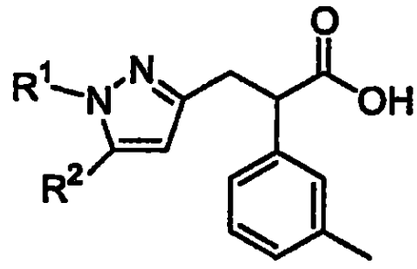


en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 5b**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 78 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Piridin-2-ilo- | 427.2 |
| 80 | Naftalen-2-ilo- | (5-Trifluorometil-piridin-2-ilo)- | |
| 81 | (2-Cloro-piridin-3-ilo)- | (2,4-Dicloro-fenilo)- | 486/488 |
| 89 | Naftalen-2-ilo- | Piridin-4-ilmetilo- | 448.3 |
| 92 | Naftalen-2-ilo- | Piridin-2-ilo- [enantiómero (S)] | 434.1 |
| 93 | Naftalen-2-ilo- | Piridin-2-ilo- [enantiómero (R)] | 434.1 |
| 105 | Naftalen-2-ilo- | (1-Oxi-piridin-2-ilo)- | 450.1 |
| 337 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (5-Trifluorometil-piridin-2-ilo)- | |

Los compuestos preferidos del Cuadro 6, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción E, F y L, y como se describe en los Métodos 4 y 6, se dan por la fórmula:

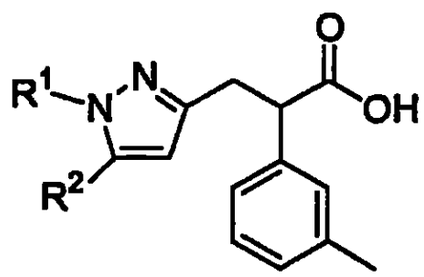



en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 6**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 47 | Naftalen-2-ilo- | H- | 357.2 |
| 49 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Metilo | 388.9 |
| 51 | Naftalen-2-ilo- | Ciclohexilo- | 439.2 |
| 300 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Ciclohexilo- | 457.0 |
| 301 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Ciclohexilo- | 433.3 |
| 302 | (3-Cloro-fenilo)- | H- | 341.1 |
| 303 | (3-Cloro-fenilo)- | Metilo | 355.0 |
| 304 | (3-Cloro-fenilo)- | Ciclohexilo- | 423.2 |
| 305 | (4-Fenoxi-fenilo)- | H- | 399.1 |
| 306 | (4-Fenoxi-fenilo)- | Ciclohexilo- | 481.1 |
| 307 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Ciclohexilo- | 432.4 |
| 308 | (4-Bromo-3-metil-fenilo)- | Ciclohexilo- | 481.4 |
| 309 | (3-Ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo)- | Ciclohexilo- | 503.5 |
| 338 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | H- | |

Los compuestos preferidos del Cuadro 7, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción E y F, y como se describe en los Métodos 4 y 6, se dan por la fórmula:

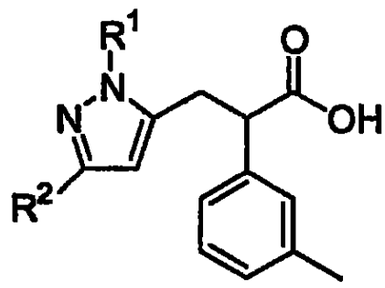



en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 7**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 63 | (7-Metoxi-benzofuran-2-ilo)- | (4-Fenoxi-fenilo)- | 545.4 |
| 310 | (7-Metoxi-benzofuran-2-ilo)- | (4-Trifluorometoxi-fenilo)- | 537.3 |
| 311 | (7-Metoxi-benzofuran-2-ilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 467.4 |
| 312 | (7-Metoxi-benzofuran-2-ilo)- | Ciclohexilo- | 459.4 |

Los compuestos preferidos del Cuadro 8a, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción E y F, y como se describe en los Métodos 4 y 6, se dan por la fórmula:

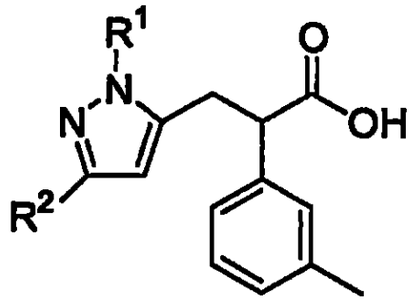


en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 8a**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 48 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Metilo | 388.9 |
| 50 | Naftalen-2-ilo- | Ciclohexilo- | 439.2 |
| 313 | (4-Bromo-3-metil-fenilo)- | Ciclohexilo- | 481.4 |
| 314 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Ciclohexilo- | 457.0 |
| 315 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Ciclohexilo- | 433.2 |
| 316 | (3-Cloro-fenilo)- | Metilo | 355.0 |
| 317 | (3-Cloro-fenilo)- | Ciclohexilo- | 423.1 |
| 318 | (4-Fenoxi-fenilo)- | Ciclohexilo- | 481.1 |

Los compuestos preferidos del Cuadro 8b, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción L, se dan por la fórmula:

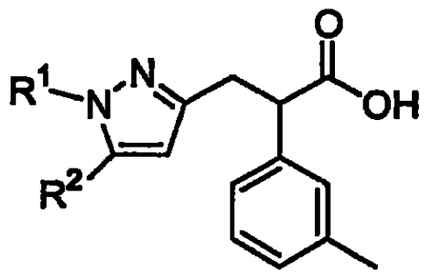


en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 8b**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 79 | Naftalen-1-ilo | Piridin-2-ilo | 434.2 |
| 82 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Ciclohexilmetilo- | 447.2 |
| 83 | Naftalen-2-ilo- | Bencilo- | |
| 84 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Bencilo- | |
| 88 | Naftalen-2-ilo- | Piridin-4-ilmetilo- | 448.3 |
| 90 | (3-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 440.3 |
| 339 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Metansulfonil-fenilo)- | |
| 340 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Bencilo- | |
| 341 | (3-Dimetilamino-fenilo)- | (2,5-Dimetil-fenilo)- | |
| 342 | (3-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | |

Los compuestos preferidos del Cuadro 9, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo con los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción L, se dan por la fórmula:



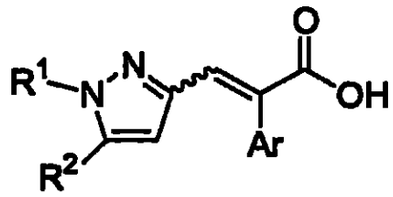
en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 9**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | $[M+H]^+$ |
|---|---|---|---|
| 86 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 440.2 |
| 87 | (1-Metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 452.3 |
| 91 | (3-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 440.4 |
| 94 | (4-Alilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 452.6 |
| 95 | (2-Cloro-4-pirrolidin1-il-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 500.1 |
| 96 | (4-Dietilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 468.3 |
| 97 | (4-Isobutilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 468.3 |
| 98 | (4-Morfolin-4-il-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 482.2 |
| 99 | [2-Cloro-4-(etil-metil-amino)-fenilo]- | (4-Metil-fenilo)- | 488.1 |
| 100 | [4-(Etil-metil-amino)-fenilo]- | (4-Metil-fenilo)- | 454.3 |
| 101 | [4-(Isopropil-metil-amino)-fenilo]- | (4-Metil-fenilo)- | 468.3 |
| 102 | (4-Acetilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 454.3 |
| 103 | [4-(Formil-metil-amino)-fenilo]- | (4-Metil-fenilo)- | 454.3 |
| 104 | [4-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-fenilo]- | (4-Metil-fenilo)- | 480.3 |
| 107 | (4-Amino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- | 412.2 |
| 344 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Ciclohexilmetilo- | |
| 345 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Piridin-4-ilmetilo- | |
| 346 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Bencilo- | |
| 347 | (3-Dimetilamino-fenilo)- | (2,5-Dimetil-fenilo)- | |

| | | |
|---|---|---|
| 348 | (3-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- |
| 349 | (4-Piperidin-1-il-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- |
| 350 | [4-(Metil-propil-amino)-fenilo]- | (4-Metil-fenilo)- |
| 351 | (4-Isopropilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- |
| 352 | (4-Pirrolidin-1-il-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- |
| 353 | (4-Propilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- |
| 354 | [2-Cloro-4-(metil-propil-amino)-fenilo]- | (4-Metil-fenilo)- |
| 355 | (4-Acetidin-1-il-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- |
| 356 | [4-(Acetil-metil-amino)-fenilo]- | (4-Metil-fenilo)- |

Los compuestos preferidos del Cuadro 10, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción H, se dan por la fórmula:



en donde $R^2$, $R^1$ y Ar se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 10**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ | Ar | $[M+H]^+$ *$[M-H]^-$ |
|---|---|---|---|---|
| 75 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)- [estereoisómero (E)] | 479.0 |
| 108 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- [estereoisómero (Z)] | *511/ 513 |
| 109 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)- [estereoisómero (E)] | 513 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 110 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | Piridin-2-ilo- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | *468 |
| 111 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (2,5-Dicloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | *535/537 |
| 112 | Naftalen-2-ilo- | (2,5-Dicloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 519/521 |
| 113 | Naftalen-2-ilo- | (4-etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 495.1 |
| 114 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo-[estereoisómero (Z)] | 465.1 |
| 115 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenil)-[estereoisómero (Z)] | 499.0 |
| 116 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 499.0 |
| 117 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 495.0 |
| 118 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 533.0 |
| 119 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 479.1 |
| 120 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 479.1 |
| 121 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 489.1 |
| 122 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo | (2,5-Dicloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (Z)] | 513.0 |
| 123 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (2,5-Dicloro-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (E)] | 513 |
| 124 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)-[estereoisómero (E)] | 532.9 |
| 125 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (E)] | 489.1 |
| 357 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | Fenilo-[estereoisómero (E)] | |
| 358 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (E)] | |
| 359 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (E)] | |
| 360 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)-[estereoisómero (E)] | |
| 361 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3,4-Dicloro-fenilo)-[estereoisómero (E)] | |
| 362 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (3-Metil-fenilo)-[estereoisómero (E)] | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 363 | (3,4-Dicloro-fenilo)- | (4-Metoxi-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)-[estereoisómero (E)] |
| 364 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Etoxi-fenilo)- | (3-Cloro-fenilo)-[estereoisómero (E)] |

Los compuestos preferidos que siguen, se hicieron en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción A, B, C, D y J, y como se describe en los Ejemplos 76, 139, 133, 134, 140, 141, 336 y 343:

Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-m-tolil-propiónico (Ejemplo 76);

Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-fluoro-2-m-tolil-propiónico (Ejemplo 139);

Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-dimetilamino-fenil)-propiónico (Ejemplo 133);

Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-quinolin-8-il-propiónico (Ejemplo 134);

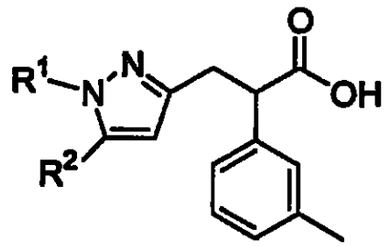
Acido 4-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-3-m-tolil-butírico (Ejemplo 140);

Acido 5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-4-m-tolil-pentanoico (Ejemplo 141);

5-[2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil]-1H-tetrazol (Ejemplo 336); y

Acido 3-[2-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-2-naftalen-1-il-propiónico (Ejemplo 343).

Los compuestos preferidos del Cuadro 11, que se hicieron en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción A, E y F, y se dan por la fórmula:

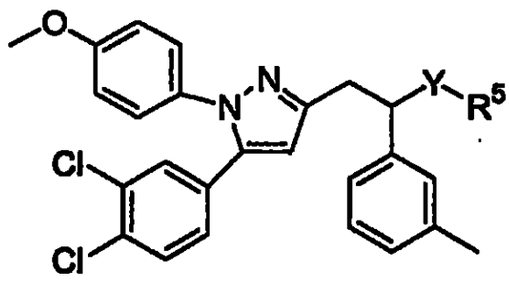


en donde $R^2$ y $R^1$ se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

CUADRO 11

| EJ | $R^2$ | $R^1$ |
|---|---|---|
| 365 | Naftalen-2-ilo- | Piridin-3-ilo- |
| 366 | Naftalen-2-ilo- | Piridin-4-ilo- |
| 367 | Naftalen-2-ilo- | (6-Metil-piridin-2-ilo)- |
| 368 | Naftalen-2-ilo- | (3-Metoxi-piridin-2-ilo)- |
| 369 | Naftalen-2-ilo- | (5-Metoxi-piridin-2-ilo)- |
| 370 | Naftalen-2-ilo- | (6-Metoxi-piridin-3-ilo)- |
| 371 | Naftalen-2-ilo- | (4-Etoxi-piridin-2-ilo)- |
| 372 | Naftalen-2-ilo- | (4-Dimetilamino-fenilo)- |
| 373 | Naftalen-2-ilo- | (5-Dimetilamino-2-metoxi-fenilo)- |
| 374 | (3,5-Bis-dimetilamino-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- |
| 375 | (3-Dimetilamino-4-metoxi-fenilo)- | (4-Metil-fenilo)- |

Los compuestos preferidos del Cuadro 12, los cuales se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en los Esquemas de Reacción A, B, C, D, H y J, se dan por la fórmula:

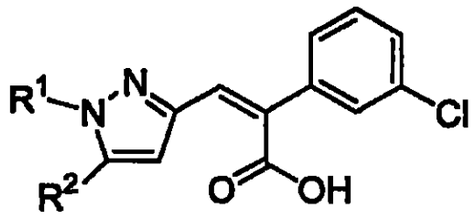


en donde $R^5$-Y- se selecciona de los grupos que consisten de:

**CUADRO 12**

| EJ | $R^5$-Y- |
|---|---|
| 376 | (5-Oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-metilo- |
| 377 | (3H-[1,2,3]Triazol-4-ilsulfanil)-metilo- |
| 378 | (2H-[1,2,4]Triazol-3-sulfinil)-metilo- |

Los compuestos preferidos del Cuadro 13, que se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción H, se dan por la fórmula:



en donde $R^2$ y $R^1$ de tales compuestos estereoisoméricos (Z), se seleccionan concurrentemente de los grupos que consisten de:

**CUADRO 13**

| EJ | $R^2$ | $R^1$ |
|---|---|---|
| 379 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Dimetilamino-fenilo)- |
| 380 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- |
| 381 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- |
| 382 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Fenilo- |
| 383 | (4-Dimetilamino-fenilo)- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- |
| 384 | Naftalen-2-ilo- | (4-Dimetilamino-fenilo)- |
| 385 | Naftalen-2-ilo- | Naftalen-2-ilo- |
| 386 | Naftalen-2-ilo- | (4-Cloro-fenilo)- |
| 387 | Naftalen-2-ilo- | Fenilo- |
| 388 | Naftalen-2-ilo- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- |
| 389 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Dimetilamino-fenilo)- |
| 390 | (4-Cloro-fenilo)- | Naftalen-2-ilo- |
| 391 | (4-Cloro-fenilo)- | (4-Cloro-fenilo)- |
| 392 | (4-Cloro-fenilo)- | Fenilo- |
| 393 | (4-Cloro-fenilo)- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- |
| 394 | Fenilo- | (4-Dimetilamino-fenilo)- |
| 395 | Fenilo- | Naftalen-2-ilo- |
| 396 | Fenilo- | (4-Cloro-fenilo)- |
| 397 | Fenilo- | Fenilo- |
| 398 | Fenilo- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- |
| 399 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | (4-Dimetilamino-fenilo)- |
| 400 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Naftalen-2-ilo- |
| 401 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo | (4-Cloro-fenilo)- |
| 402 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Fenilo- |
| 403 | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- | Benzo[1,3]dioxol-5-ilo- |

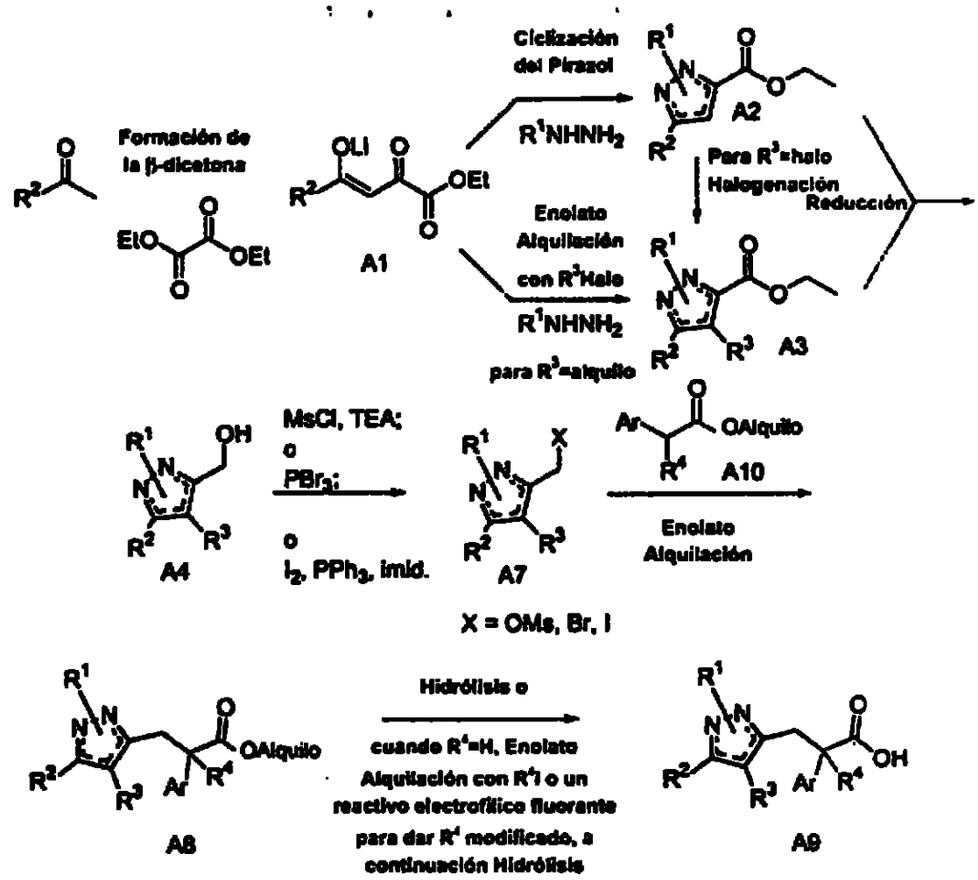
Los compuestos preferidos que siguen, se hacen en algunas modalidades de esta invención de acuerdo al Esquema de Reacción A y como se describe en el Método 2:

Acido 2-benzofuran-3-il-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico; y

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

Los compuestos como se describieron anteriormente, pueden hacerse de acuerdo a los procedimientos dentro de la experiencia en la técnica y/o los cuales se describen en los esquemas de reacción y ejemplos que siguen. Para obtener los varios compuestos de la presente, pueden emplearse materias primas que porten los sustituyentes deseados finalmente, a través del esquema de reacción con o sin protección conforme sea apropiado.. Las materias primas pueden obtenerse de fuentes comerciales o sintetizarse mediante métodos conocidos por alguien con experiencia en la técnica. De manera alterna, puede ser necesario emplear, en lugar del sustituyente deseado finalmente, un grupo adecuado, el cual puede llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse conforme sea apropiado con el sustituyente deseado. En los Esquemas de Reacción, el pirazol se describe con líneas cortadas que indican que la posición convencional de la insaturación es dependiente de la posición del sustituyente $R^1$. Cualquier producto que contenga un centro quiral, puede separarse en sus enantiómeros mediante HPLC, utilizando una fase estacionaria quiral.

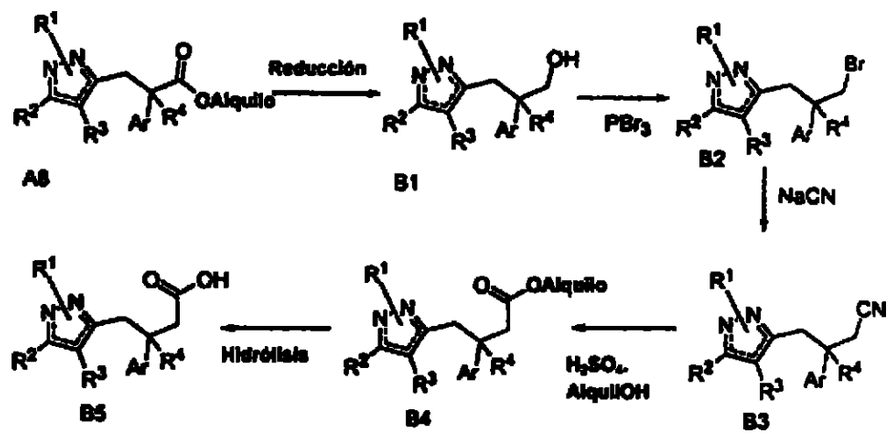
## ESQUEMA DE REACCION A




Refiriéndose al Esquema de Reacción A, se describen las siguientes notas y adiciones. A1 es de manera preferida aislado como una sal de enol. Además del litio, también pueden utilizarse sales de sodio y de potasio. A2 se forma como una mezcla de regioisómeros con el isómero 1,5 ó 1,3 predominante. Los regioisómeros de A2 pueden separarse y continuar de manera individual. La reducción a A4 puede efectuarse con varios agentes reductores incluyendo DIBAL-H y $LiAlH_4$. La conversión del alcohol A4 al

bromuro, yoduro o mesilato A7 puede llevarse a cabo con varios agentes, incluyendo $PBr_3$, $CBr_4/PPh_3$, $I_2$/imidazol o MsCl/TEA. La alquilación del enolato a A8 puede llevarse a cabo con $R^4$ como hidrógeno o alquilo. Cuando $R^4$ es hidrógeno en A8, $R^4$ como alquilo o halógeno puede obtenerse como en A9 mediante la alquilación del enolato o la fluoración electrofílica. Varias material primas A10 pueden comprarse o ciertas materias primas pueden sintetizarse mediante homologación de los aril aldehídos utilizando la química descrita por Wang Z. et al. (Syn. Commun. 1999, 29(13), 2321), o Saito T. et al. (J. Am. Chem. Soc. 1998, 120(45), 11633-11644).

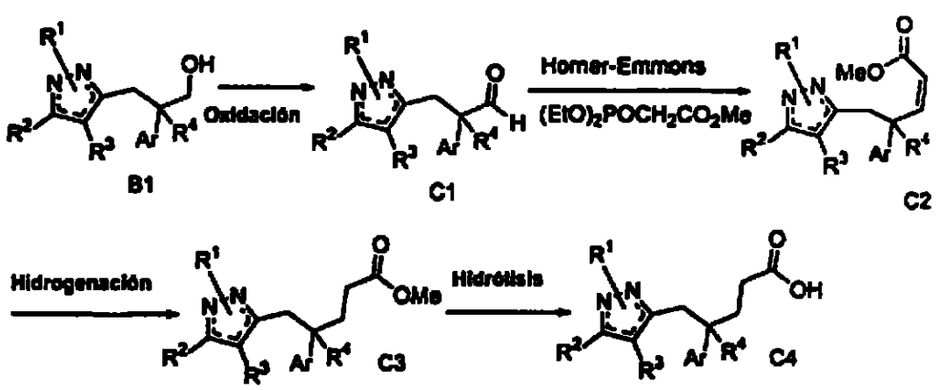
**ESQUEMA DE REACCION B**




Refiriéndose al Esquema de Reacción B, se describen las siguientes notas y adiciones. La reducción a B1 puede efectuarse con varios agentes reductores, incluyendo DIBAL-H y $LiAlH_4$. El desplazamiento del hidroxi para formar el bromuro B2 puede llevarse a cabo utilizando una variedad de reactivos, incluyendo $PBr_3$ o $CBr_4/PPh_3$. La hidrólisis del nitrilo B3

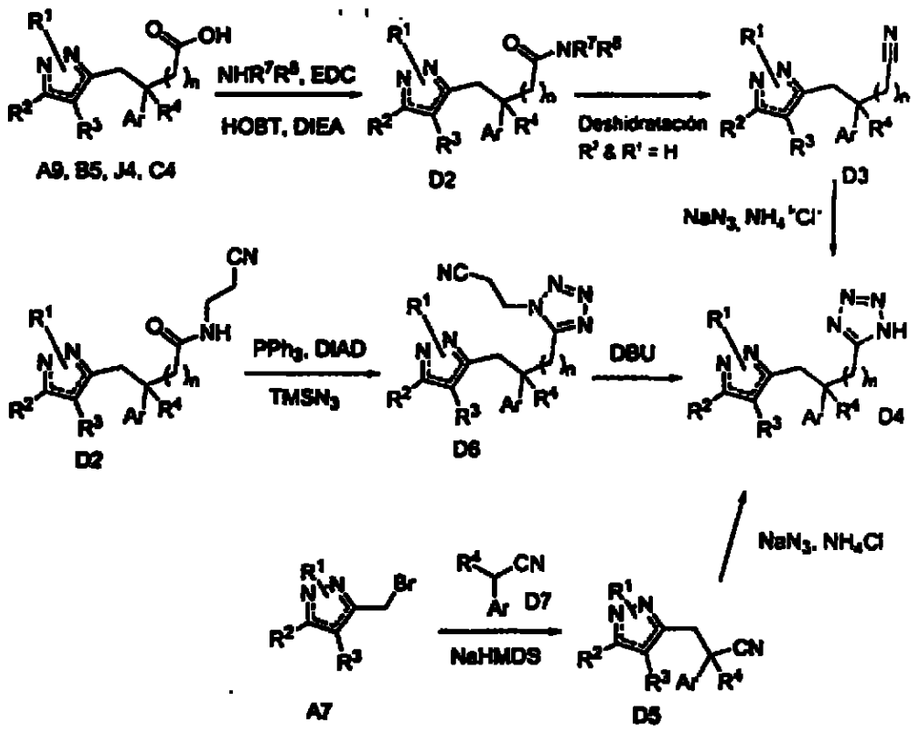
al éster B4 puede llevarse a cabo con una variedad de ácidos, incluyendo HCl, TsOH o $H_2SO_4$. La hidrólisis del éster B4 al ácido B5 puede realizarse bajo condiciones básicas, utilizando generalmente LiOH. Como con la reducción del éster A8 a B1, el éster puede reducirse a un análogo n+1 de B1, que producirá, de acuerdo con lo mostrado en el Esquema de Reacción B, un análogo n=2 de B5. Así, de acuerdo con el Esquema de Reacción B, se producen ambos del ácido n=1 y n=2 de B5.

**ESQUEMA DE REACCION C**




Refiriéndose al Esquema de Reacción C, se describen las siguientes notas y adiciones. La oxidación de B1 a C1 puede realizarse utilizando procedimientos tales como las oxidaciones de Dess-Martin o de Swern. La hidrogenación a la forma C3 puede hacerse con una variedad de condiciones de hidrogenación catalítica, tales como Níquel Raney, Pd/C, $CoCl_2$/NaBH4, $RhCl(PPh_3)_3$. La hidrólisis del éster C3 se hace generalmente bajo condiciones básicas con LiOH, pero pueden utilizarse otras bases.

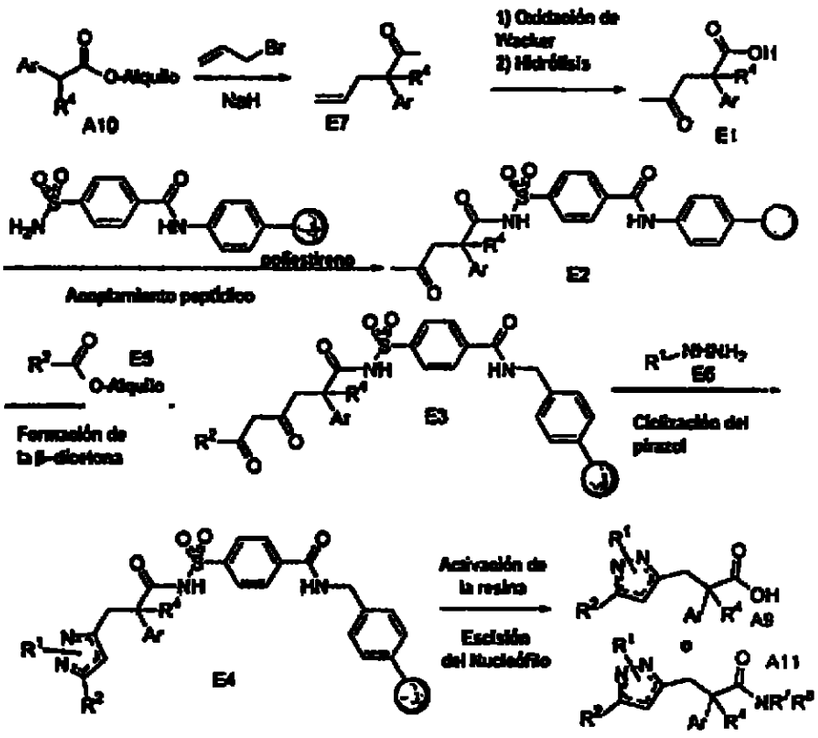
## ESQUEMA DE REACCION D




Refiriéndose al Esquema de Reacción D, se describen las siguientes notas y adiciones. Como se muestra, cualquiera de los ácidos A9, B5, J4 o C4 puede emplearse como materia prima. La formación de la amida D2 puede realizarse utilizando una variedad de condiciones que forman enlaces de amida (véase: Klausner, Y.S., Bodzansky, M. Synthesis 1974, 8, 549-559). La deshidratación con TFAA, seguida por la ciclización del ciano con $NaN_3$ da el tetrazol D4 deseado. Adicionalmente, D5 puede sintetizarse por la adición del bromuro A7 al anión del nitrilo D7. El compuesto D5 puede convertirse entonces al tetrazol D4 utilizando $NaN_3$. De manera alterna, la amida D2 específica puede convertirse al tetrazol protegido D6 utilizando

$TMSN_3$ bajo las condiciones de Mitsunobu, la desprotección con DBU proporciona entonces D4.

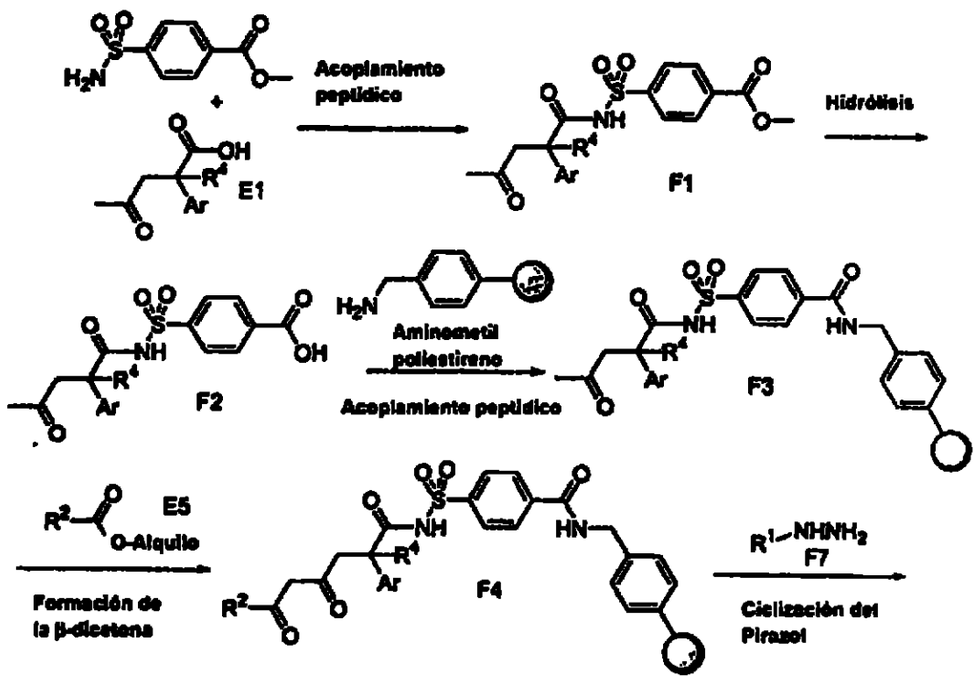
**ESQUEMA DE REACCION E**

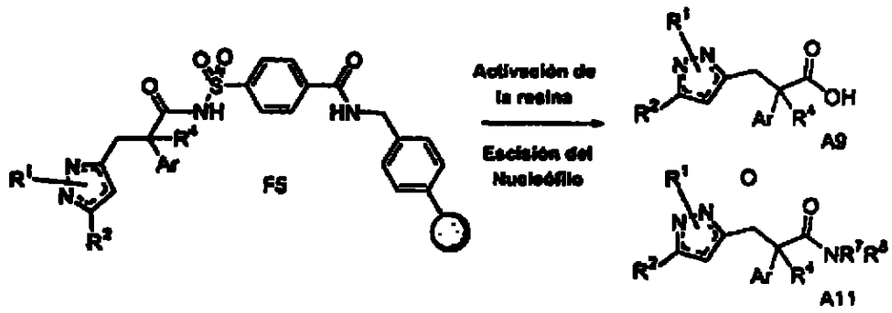



Refiriéndose al Esquema de Reacción E, se describen las siguientes notas y adiciones. En la fabricación de la materia prima E1, un éster arílico del ácido acético tal como A10 se condensa con un haluro de alquilo olefínico terminal apropiado, seguido por la oxidación de Wacker, para dar el éster E7. La hidrólisis del éster dará la metil cetona E1. El acoplamiento del ácido E1 a una resina de Kenner inocua de tomar, puede realizarse con una variedad de reactivos de acoplamiento peptídicos.

incluyendo CDI, PyBOP, HOBt. La condensación con E5 da E3, que a continuación se cicla con la hidracina apropiada para dar el pirazol E4 deseado, como una mezcla de regioisómeros. La activación de la resina con $TMSCH_2N_2$ seguida por la escisión con hidróxido da los ácidos A9 como una mezcla de regioisómeros, la cual puede separarse mediante HPLC. De manera alterna, la resina activada de sulfonamida puede escindirse con nucleófilos de amina para proporcionar las amidas A11. El Esquema de Reacción E sigue un proceso similar a aquél descrito por Shen, D. M., et al. (Org. Lett. 2000, 2(18), 2789 a 2792).

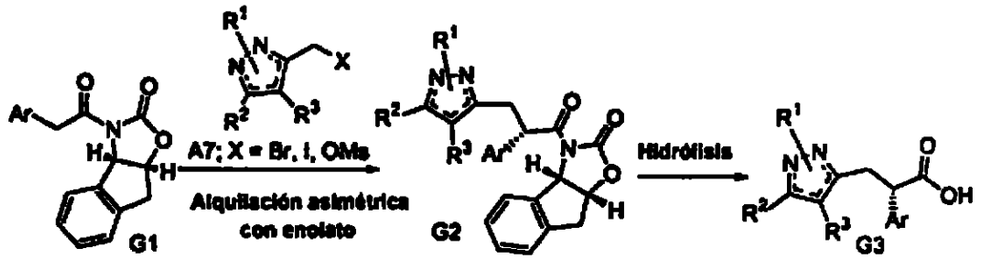
**ESQUEMA DE REACCION F**





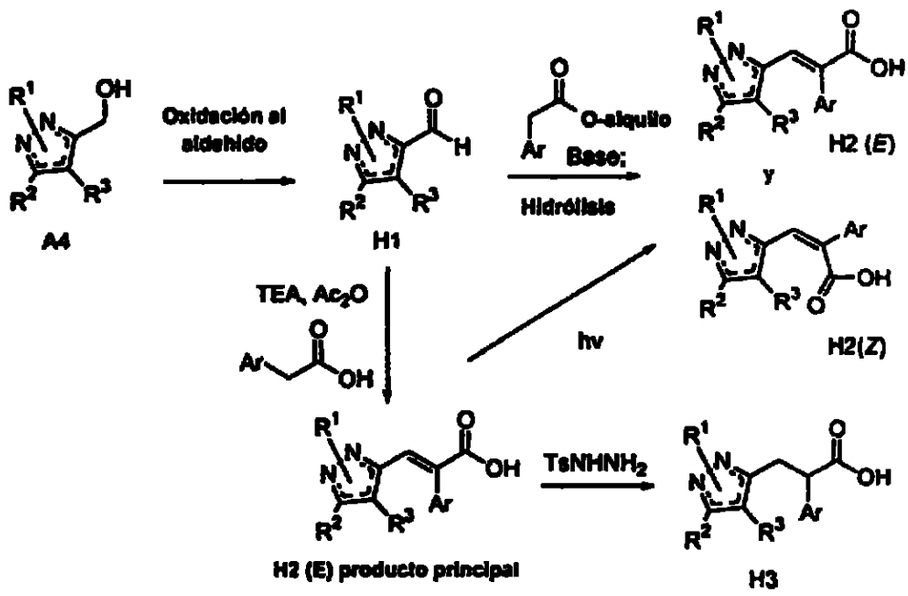

Refiriéndose al Esquema de Reacción F, se describen las siguientes notas y adiciones. Los compuestos del tipo A9 y A11 pueden sintetizarse de una manera similar al Esquema de Reacción E, este método se expone en el Esquema de Reacción F. En este caso, un enlazante de sulfonamida está acoplado a E1 antes de la unión a la resina, para facilitar la cuantificación de la carga de la resina. A continuación, el ácido F2 se acopla un soporte de aminometil poliestireno macroporoso para proporcionar F3, que es similar a E2. El Esquema de Reacción F procede de F3 a A9 o A11 de una manera análoga al Esquema de Reacción E. El uso de la resina macroporosa proporciona rendimientos más altos de producto y un manejo más fácil de las reacciones que la resina utilizada en el Esquema de Reacción E.

## ESQUEMA DE REACCION G




Refiriéndose al Esquema de Reacción G, se describen las siguientes notas y adiciones. Utilizando el auxiliar quiral apropiado unido al derivado G1 de Ar-ácido acético, la alquilación del enolato por el pirrol A7 proporciona la estequiometría deseada alrededor del nuevo estéreocentro en G2. Además, también pueden utilizarse otros auxiliares quirales, tales como las oxazolidinonas derivadas de valina y fenilalanina de Evans. De manera alterna, el enantiómero opuesto del auxiliar quiral descrito puede utilizarse para sintetizar la estequiometría absoluta opuesta de G3. Como se describe, G3 es la configuración (S) cuando $R^4$ es H y se utiliza el auxiliar quiral descrito. Para $R^4$ diferente de H y para otros auxiliares quirales, la configuración absoluta de G3 puede ser la mostrada o la configuración opuesta, dependiendo de las condiciones utilizadas.

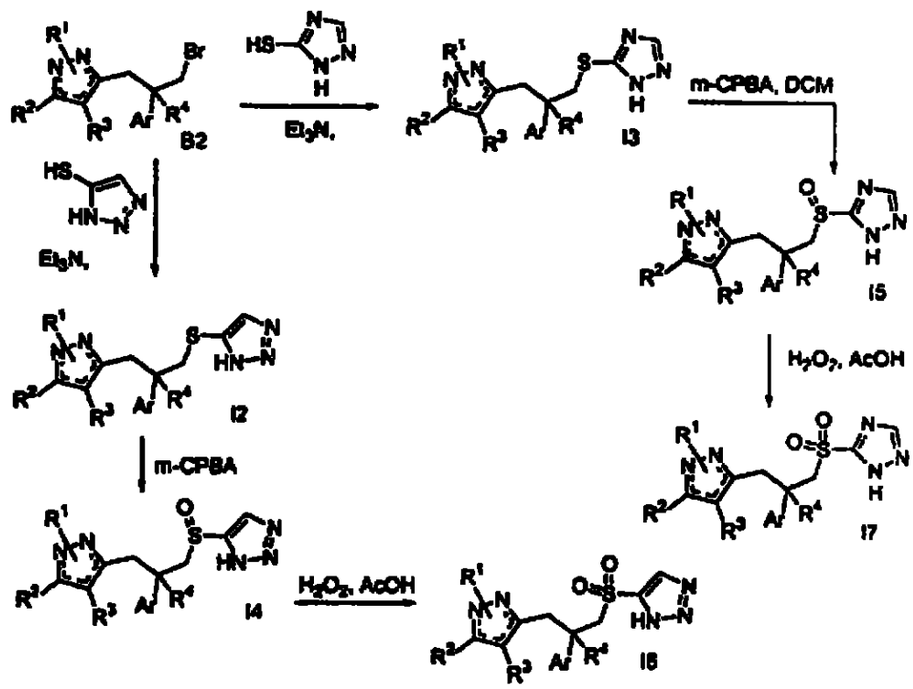
## ESQUEMA DE REACCION H




Refiriéndose al Esquema de Reacción H, se describen las siguientes notas y adiciones. La oxidación del alcohol A4 puede realizarse utilizando las condiciones de oxidación de Dess-Martin o de Swern para proporcionar el aldehído H1. H1 puede condensarse con un éster de Ar-ácido acético utilizando las condiciones de condensación del aldol para dar la olefina-éster como una mezcla de los isómeros E- y Z-, los cuales, tras la hidrólisis, proporcionan los ácidos H2 (E) y H2 (Z). Los isómeros E- y Z- pueden separarse mediante cromatografía. De manera alterna, el ácido H2 (E) puede obtenerse directamente vía la condensación de Perkin, utilizando un ácido arilacético y $Ac_2O$. En este caso, sólo el ácido H2 (E) se forma. Además, la fotoisomerización del isómero E- o Z- aislado resulta en la creación de una mezcla de los isómeros E- y Z-. Además, la reducción de la

olefina con $TsNHNH_2$, u otro agente reductor, puede proporcionar los análogos saturados de H3.

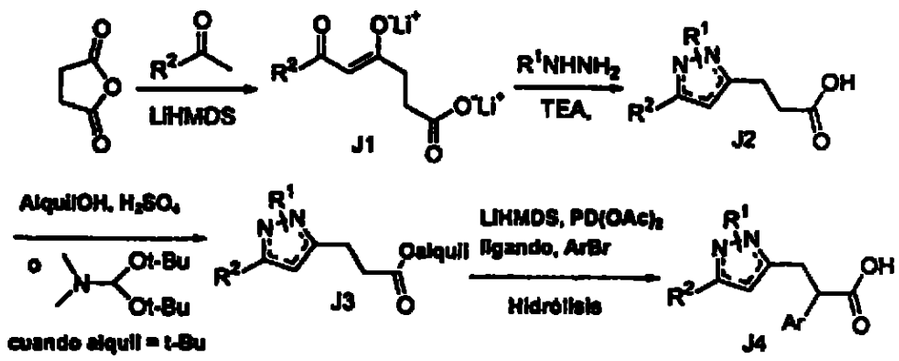
**ESQUEMA DE REACCION I**




Refiriéndose al Esquema de Reacción I, se describen las siguientes notas y adiciones. El bromuro de alquilo B2 puede desplazarse con varios heterociclos enlazados a un tiol para dar los compuestos tales como I2 o I3. Además, el azufre puede oxidarse selectivamente a los compuestos de sulfinilo con un oxidante tal como mCPBA para proporcionar I4 e I5. Además, estos compuestos pueden oxidarse adicionalmente a los heterociclos enlazados a un sulfonilo mediante la oxidación con agentes tales como $H_2O_2$. Para obtener los análogos I2 hasta I7 en los cuales n=2, puede utilizarse un

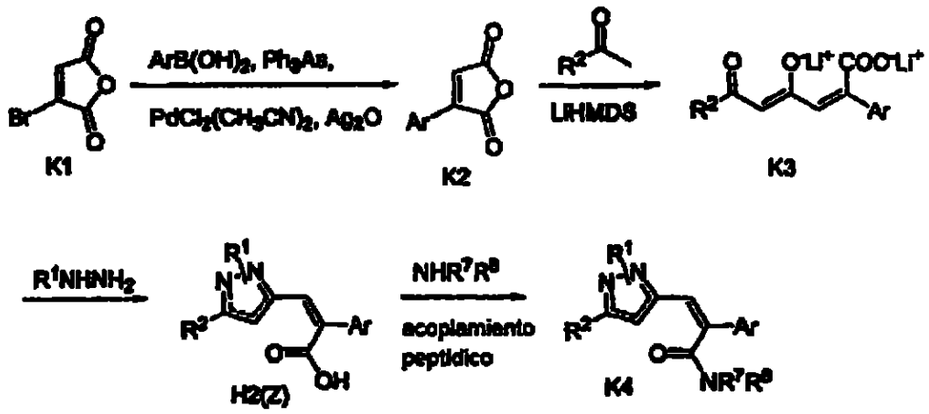
bromuro B2 n+1 como la materia prima. El bromuro B2 n+1 puede obtenerse como se describe en el párrafo que sigue después del Esquema de Reacción B.

**ESQUEMA DE REACCION J**



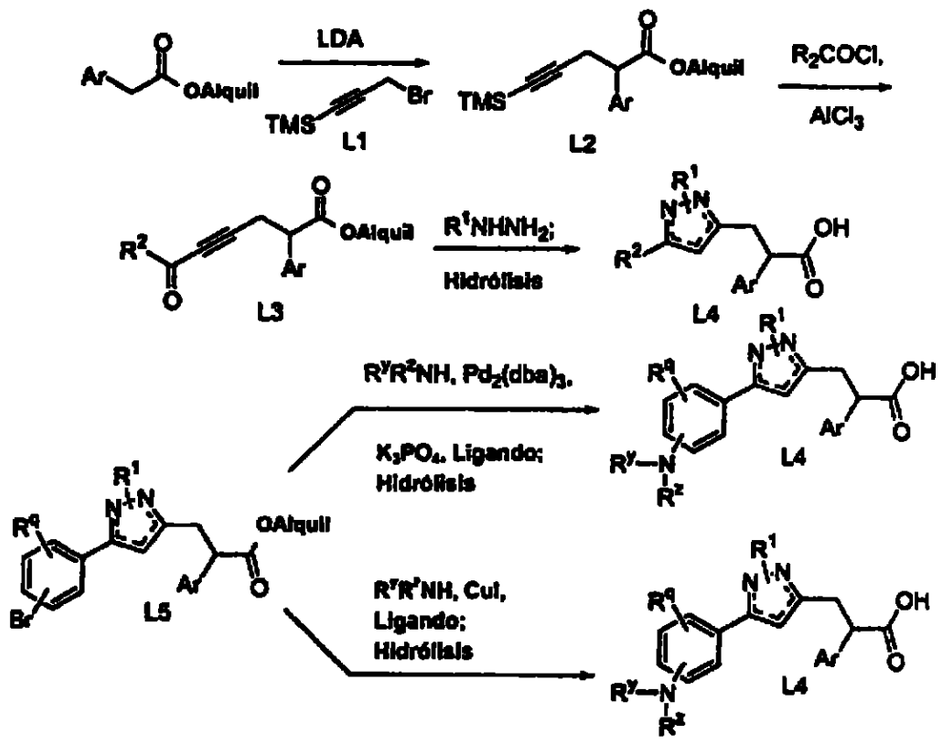

Refiriéndose al Esquema de Reacción J, se describen las siguientes notas y adiciones. El anhídrido succínico puede hacerse reaccionar con el enolato de una metil cetona para proporcionar los enolatos del tipo J1. La adición de hidracinas proporciona los pirazoles J2 como una mezcla de los regioisómeros 1,3- y 1,5-, estos isómeros pueden separarse fácilmente mediante métodos cromatográficos estándar. La esterificación puede realizarse con una variedad de grupos alquilo para formar los ésteres J3, el grupo Alquilo preferido es el t-Butilo. El acoplamiento de un bromuro de arilo con el enolato de J3 utilizando las condiciones descritas por Moradi, M. A. y Buchwald, S. L. (J. Am. Chem. Soc. 2001, 123(33), 7996-8002), proporcionan a continuación, el éster de J4, el cual puede hidrolizarse a J4.

## ESQUEMA DE REACCION K




Refiriéndose al Esquema de Reacción K, se describen las siguientes notas y adiciones. El anhídrido bromomaleico puede acoplarse a los ácidos aril borónicos utilizando las condiciones del acoplamiento de Suzuki, para proporcionar los compuestos del tipo K2. La adición del enolato de una metil cetona proporciona los enolatos del tipo K2, que pueden tratarse a continuación con una hidracina para proporcionar una mezcla de los pirazoles sustituidos en las posiciones 1,3- y 1,5- H2 con exclusivamente la geometría de la olefina (Z) mostrada. Estos regioisómeros de pirazol pueden separarse fácilmente mediante cromatografía. Los pirazoles H2 pueden convertirse a las amidas K4 a través de un acoplamiento peptídico. El pirazol H2 puede ser esterificado para producir un compuesto A8 equivalente de alqueno, que puede utilizarse, como se describe en el Esquema de Reacción B, para producir los análogos n=1 y n=2.

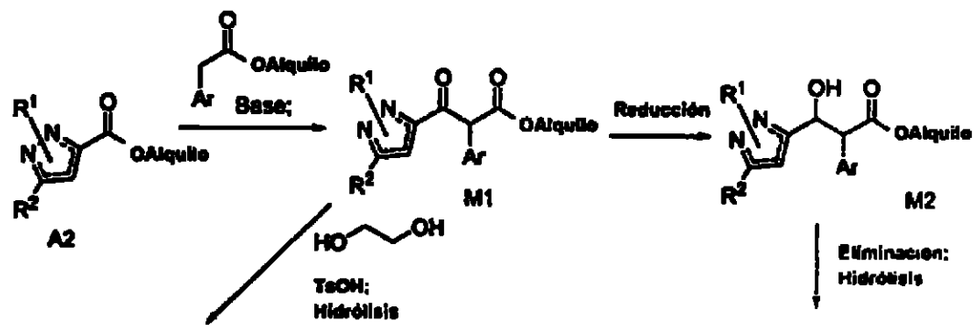
## ESQUEMA DE REACCION L

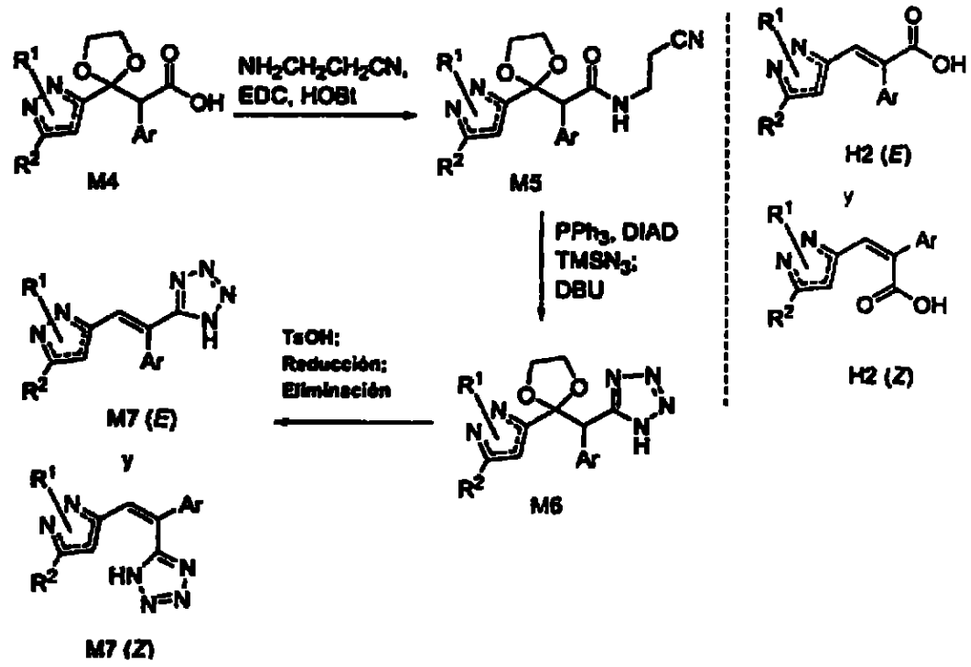



Refiriéndose al Esquema de Reacción L, se describen las siguientes notas y adiciones. Los ésteres del ácido aril acético pueden alquilarse con bromuros de propargilo del tipo L1 para formar los alquinos del tipo L2. Si el grupo alquilo es un auxiliar quiral tal como se describe en el Esquema de Reacción G, esta transformación puede realizarse para producir los compuestos enantioméricamente puros del tipo L2. El acoplamiento del tipo Friedel-Crafts del alquileno L2 con un cloruro ácido proporciona entonces la alquinil cetona L3. La adición de una hidracina, seguida por la hidrólisis del éster proporciona los pirazoles del tipo L4 como una mezcla de los

regioisómeros 1,3- y 1,5-. Además, si los ésteres L5 contienen un halógeno en cualquiera de los anillos aromáticos (la química se indica específicamente para $R^2$ en el Esquema de Reacción), el compuesto puede acoplarse con una amina o amida utilizando ya sea las condiciones de acoplamiento con cobre o paladio descritas por Klapars, A. et al. (J. Am. Chem. Soc. 2001, 123(31), 7727-7729); y Wolfe, J.P. et al (J. Org. Chem. 2000, 65(4), 1158-1174), para obtener los compuestos sustituidos con nitrógeno L4 tras la hidrólisis. Además, si cualquiera de los anillos aromáticos en L4 es una piridina, puede oxidarse al N-óxido utilizando mCPBA. Las mezclas racémicas de los compuestos L4 y L5 pueden separarse opcionalmente en sus enantiómeros individuales puros a través de cromatografía quiral.

**ESQUEMA DE REACCION M**






Refiriéndose al Esquema de Reacción M, se describen las siguientes notas y adiciones. Los ésteres de pirazol del tipo A2 de cualquier forma regioisomérica pueden condensarse con el enolato de un éster del ácido fenilacético para formar el cetoéster M1. La reducción de M1 al alcohol, seguida por la eliminación del β-hidroxi éster en la presencia de la base resulta en el éster de H2, el cual puede hidrolizarse entonces para formar el ácido H2 como una mezcla de los isómeros (E) y (Z). Estos isómeros pueden separarse mediante métodos cromatográficos. De manera alterna, la cetona M1 puede protegerse como el cetal, y el éster hidrolizarse para formar M4. El acoplamiento con amida y la formación del tetrazol pueden realizarse entonces utilizando los procedimientos expuestos en el Esquema de Reacción

D para proporcionar M6. La desprotección, reducción y eliminación como se describió previamente, proporcionan entonces los tetrazoles olefínicos del tipo M7.

Además de lo mostrado por los Esquemas de Reacción anteriores, se describen las siguientes notas y adiciones con respecto a la fabricación de los compuestos de fórmula (I) mediante los procesos que son estéreoselectivos y/o regioselectivos.

Deberá entenderse que lo mostrado en los Esquemas de Reacción anteriores no pretende ser mutuamente exclusivo con lo mostrado por los siguientes Esquemas de Reacción, en su aplicación a combinaciones de pasos de procedimientos químicamente significativos.

Además, la marcación del Esquema de Reacción se proporciona aquí sólo para la conveniencia de la designación del Esquema de Reacción, pero no pretende implicar ninguna limitación a los Esquemas de Reacción mismos. Además, la marcación del Esquema de Reacción proporcionada aquí, no pretende implicar ninguna limitación y/o exclusión de alguna combinación químicamente significativa hecha a la luz de la experiencia ordinaria en la técnica, y/o a la luz de la presente descripción, de lo mostrado en uno o varios de los Esquemas de Reacción proporcionados aquí.

Los términos tales como "estéreoselectivo", "estéreoselectividad" y las variaciones morfológicas de los mismos se refieren a la producción de los productos estereoisoméricos en cantidades desiguales. Como se utiliza de manera conveniente, un exceso enantiomérico (abreviado con frecuencia

como "ee"), significa aquí $|F_{(+)}-F_{(-)}|$, en donde $F_{(+)}$ denota la fracción mol (o la fracción másica) del enantiómero (+), $F_{(-)}$ denota la fracción mol (o la fracción másica) del enantiómero (-), y $F_{(+)} + F_{(-)} = 1$. Cuando se da como un porcentaje, es exceso enantiomérico es $100 \bullet |F_{(+)}-F_{(-)}|$. Los términos tales como "enantioméricamente puro", "ópticamente puro" y las variaciones morfológicas de los mismos se refieren a productos que satisfacen un ee > 99%.

Los términos tales como "racémico", "racemato" y las variaciones morfológicas de los mismos se aplican, como se utilizan aquí, a las mezclas en las cuales los enantiómeros están presentes en cantidades equimolares (ee = 0) y tales mezclas no exhiben actividad óptica.

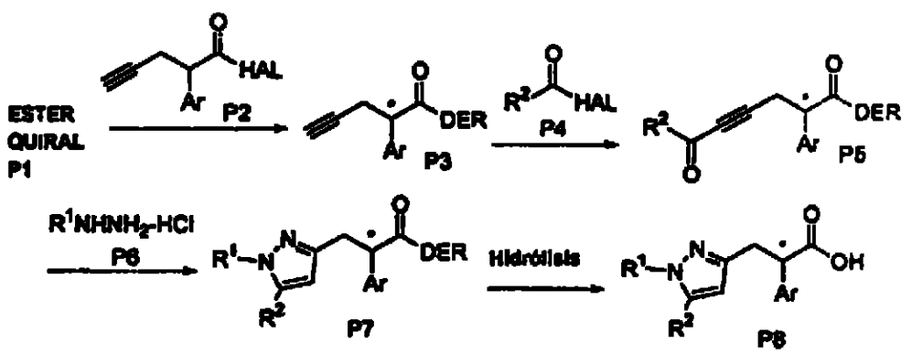
Los términos tales como "regioselectividad", "regioselectiva" y las variaciones morfológicas de los mismos se refieren a la existencia de una dirección preferencial para formar o romper un enlace, con respecto a otras posibles direcciones. El grado de regioselectividad se da en términos de un porcentaje (que también se refiere como un exceso regioisomérico) de un producto deseado con un cierto patrón de enlaces que se forma en exceso del otro producto o productos con algún otro patrón de enlaces.

Las modalidades de los procedimientos ilustrados aquí incluyen, cuando son químicamente significativas, uno o más pasos tales como hidrólisis, halogenación, protección y desprotección. Estos pasos pueden implementarse a la luz de lo mostrado aquí y la experiencia ordinaria en la técnica.

Las modalidades de esta invención proporcionan compuestos con un patrón de enlaces deseado y/o con una quiralidad deseada, mediante procesos que tienen un número pequeño de pasos sintéticos. Tal número pequeño de pasos hace a las modalidades de esta invención particularmente adecuadas para los procedimientos sintéticos en donde se van a obtener cantidades significativas del compuesto deseado. Los procedimientos de extrapolación son ejemplos de tales modalidades.

De acuerdo con las modalidades de esta invención, los compuestos con una quiralidad deseada se sintetizan sin necesidad de recurrir a una separación con una columna cromatográfica. Además, los compuestos con una quiralidad deseada se sintetizan en las modalidades de esta invención sin necesidad de recurrir a pasos del procedimiento que involucren compuestos auxiliares quirales caros.

**ESQUEMA DE REACCION P**




Refiriéndose al Esquema de Reacción P, se describen las siguientes notas y adiciones. La estéreoselectividad se introduce a través de

una cetona acetilénica, tal como P5, obtenida de un acoplamiento de un producto de adición acetilénico quiral P3 y un haluro ácido P4. El producto P3 se obtiene mediante una adición estéreoselectiva de un éster quiral, tal como P1, con un haluro de ácido acetilénico, tal como P2. El sustituyente HAL en P2 y P4 es un grupo saliente adecuado.

La reacción de adición con un éster quiral y un haluro ácido acetilénico, se desarrolló en el contexto de esta invención. Se encontró que en el contexto de esta invención, los compuestos P3 pueden producirse mediante esta reacción con un alto exceso enantiomérico, con respecto al centro estereogénico mostrado en el Esquema de Reacción P con un asterisco. Este exceso enantiomérico fue, en las modalidades de esta invención, al menos del 80%. Refiriéndose al exceso diastereomérico (de), las modalidades de esta invención proporcionan a P3 con un alto exceso diastereomérico. Las modalidades de esta invención produjeron a P3 con un de de al menos aproximadamente 80%. El exceso diastereomérico con respecto a la quiralidad de un centro estereogénico para cualquier par de diaestereómeros se define de manera análoga al exceso enantiomérico definido anteriormente.

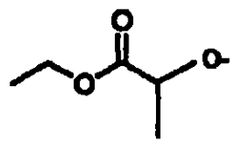
El éster quiral se le agregó a un medio enfriado. El medio se obtuvo mezclando una base orgánica con un haluro ácido en un solvente orgánico. Los cloruros ácidos son ejemplos de tales haluros ácidos, las aminas terciarias son ejemplos de tales bases y los solventes de baja polaridad son ejemplos de tales solventes. Las trialquil aminas son las aminas

terciarias preferidas y la dimetiletil amina es una modalidad más preferida. Otras aminas tales como la trietil amina, la dietilmetil amina y mezclas de las mismas pueden utilizarse en las modalidades de esta invención, de manera preferida, las aminas terciarias cuyo volumen molecular es comparable a aquél de la dimetiletil amina. Un estimado de los volúmenes moleculares para tal comparación puede realizarse recurriendo a la consulta de tablas estándar de los parámetros atómicos y moleculares, incluyendo los radios, longitudes del enlace, volúmenes y propiedades moleculares que conduzcan a un estimado indirecto de los volúmenes moleculares.

El tolueno es un solvente orgánico preferido. Otros solventes y mezclas de los mismos pueden utilizarse en las modalidades de esta invención. Los solventes preferidos son aquéllos que no son de manera significativa, más polares que el tolueno, de manera que el medio del solvente tiene, de manera preferida, una constante dieléctrica no mayor que aproximadamente 6, y de manera más preferida, no mayor que aproximadamente 3. Los solventes orgánicos cuya constante dieléctrica no es mayor que aproximadamente 6 se refieren aquí como "solventes orgánicos de baja polaridad". El medio enfriado está, de manera preferida, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -70°C a aproximadamente -85°C.

El compuesto P2 es de manera preferida, un haluro ácido, caso en el cual, el sustituyente HAL es un grupo halo, de manera más preferida Cl o Br, y de manera más preferida, Cl. El sustituyente Ar es definido

anteriormente. El sustituyente DER se determina por la elección del éster P1. En algunas modalidades de esta invención, el éster P1 es lactato de etilo,

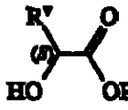
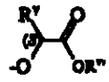
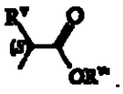
caso en el cual -DER es  , en donde "o-" denota el miembro de unión. En general, -DER es -O-DER', en donde DER' es la porción del éster quiral que se une a través del miembro O para formar un compuesto P3.

El compuesto P2 está disponible o puede prepararse mediante una reacción de formación de un haluro ácido. En las modalidades de esta invención, en las cuales HAL es Cl, y Ar es m-tolilo, el compuesto P2 se obtuvo a partir del ácido 2-m-tolil-pent-4-inoico y cloruro de oxalilo bajo condiciones adecuadas de formación del cloruro ácido.

El ácido que se utiliza en la formación del compuesto acetilénico a partir del cual se forma posteriormente un haluro ácido acetilénico está disponible o puede obtenerse mediante una reacción de alquilación. En algunas modalidades, se obtuvo el ácido 2-m-tolil-pent-4-inoico, alquilando el ácido m-tolil acético con bromuro de propargilo bajo condiciones de alquilación adecuadas.

Los pasos de alquilación y de formación del haluro ácido no se muestran en el Esquema de Reacción P por brevedad, pero pueden implementarse a la luz de lo mostrado en la presente. Los reactivos de inicio para las reacciones del alquilación y de formación del haluro ácido están

fácilmente disponibles o pueden prepararse de acuerdo con la metodología dentro de la experiencia ordinaria en la técnica.

Un asterisco (*) junto a un centro C en los Esquemas de Reacción proporcionados aquí denotan un solo centro estereogénico. La quiralidad del centro estereogénico del compuesto P3 se determina por la quiralidad en el éster quiral P1. En algunas modalidades, P1 se eligió para que fuera el (S)-(-)-lactato de etilo, de manera que cada centro estereogénico denotado por un asterisco en el Esquema de Reacción P fue en tal caso, un centro S, en consecuencia, el medio estereoespecífico del centro  en el Esquema de Reacción P fue el centro S  en tales modalidades. Esta elección es ilustrativa, y otra elección es posible. Por ejemplo, el centro estereogénico puede ser R, caso en el cual se elige de manera adecuada un éster quiral con quiralidad R. Una quiralidad deseada también puede introducirse utilizando un hidroxi éster, tal como el éster α-hidroxicarboxílico  . Cuando tal éster α-hidroxicarboxílico se utiliza, DER es  y DER' es  de manera que el éster α-hidroxicarboxílico es DER'-OH. $R^V$ y $R^{VI}$ son grupos de manera que el compuesto P7 puede hidrolizarse a P8. $R^V$ y $R^{VI}$ son elegidos de manera independiente y preferida del grupo de alquilo de $C_{1-4}$ lineal y ramificado.

En algunas modalidades, el compuesto P3 es un derivado quiral de ácido 2-arilpentinoico. Un ejemplo de tal P3 es el éster 1-etoxicarbonil-etílico del ácido 2-m-tolil-pent-4-inoico.

La cetona acetilénica quiral P5 se obtiene acoplando un haluro ácido P4 sustituido de manera adecuada con el producto de adición P3. HAL en el compuesto P4 se define como con respecto a P2. Este acoplamiento se realiza en algunas modalidades de esta invención mediante una reacción de Sonogashira.

Las condiciones de reacción de Sonogashira incluyen la presencia de un catalizador que contiene paladio, tal como paladio sobre carbono, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd_2(dba)_3$, $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3$, $Pd(P^tBu_3)_2$, $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3/Pd(P^tBu_3)_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(PhCN)_2Cl_2$ y $PdCl_2$, y una base, tal como N-metilmorfolina (NMM), trietil amina, 1,4-dimetilpiperacina, diisopropiletil amina y mezclas de las mismas, en un solvente tal como THF, DME, dioxano, DCE, DCM, tolueno, acetonitrilo y mezclas de los mismos a una temperatura de 0°C a 100°C. Las bases preferidas no son más fuertes de manera significativa que la NMM y son compatibles con la presencia de especies de Cu (I) en el medio.

Se utiliza un compuesto de cobre como catalizador en esta reacción, tal como un compuesto de Cu (I). Tal catalizador de Cu (I) es incorporado, de manera preferida, en el medio de reacción como cantidades subestequiométricas de una sal de cobre, tal como CuI o $CuBrMe_2S$. El uso

de ligandos de fosfina, tales como $PPh_3$ o $P(^tBu)_3$, es una parte de la metodología de algunas modalidades de la presente invención.

Como en otros pasos del procedimiento en el contexto de las modalidades de esta invención, el uso de un solvente de alta polaridad puede incrementar la velocidad y reducir la formación de subproductos en estas reacciones. Tal solvente de alta polaridad se proporciona en algunas modalidades como una mezcla de un primer solvente con un cosolvente que incrementa la constante dieléctrica de la mezcla, con respecto a la constante dieléctrica de tal primer solvente. Por ejemplo, alguien con experiencia ordinaria en la técnica reconocerá a la luz de la descripción que el uso de agua como tal cosolvente puede incrementar la velocidad y reducir la formación de subproductos en estas reacciones.

En una modalidad preferida, la fuente de paladio es $Pd_2(dba)_3 \bullet CHCl_3/Pd(P^tBu_3)_2$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ o paladio sobre carbono, la base es NMM, el solvente es THF, tolueno, THF con tolueno o una mezcla de 1,2-dimetoxietano (DME) y agua, y la temperatura está entre la temperatura ambiente y 80°C. En una modalidad particularmente preferida, la fuente de paladio es $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, la base es NMM, el solvente es THF con tolueno, se utiliza una cantidad catalítica de CuI o $CuBrMe_2S$, y la temperatura de reacción es de temperatura ambiente a temperatura de reflujo, de manera más preferida, temperatura ambiente.

$R^2$ y HAL se definen anteriormente. En algunas modalidades, el compuesto P5 es el éster 1-etoxicarbonil-etílico del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-6-oxo2-m-tolil-hex-4-inoico.

La regioselectividad con respecto a la estructura del pirazol en P7 se logra mediante una reacción de condensación que involucra el compuesto P5 y una hidracina P6 sustituida de manera adecuada. En algunas modalidades P6 es una hidracina sustituida de manera adecuada en una forma diferente a la base libre, referida aquí como la forma de la base no libre, en la cual la hidracina está en la presencia de un ácido, formando así las combinaciones que estos dos componentes forman cuando están presentes en el mismo medio. Un ejemplo de tales modalidades es un clorhidrato de hidracina sustituido de manera adecuada. En otras modalidades, P6 es una hidracina sustituida de manera adecuada en forma de la base libre. P6 es de manera preferida, una hidracina sustituida de manera adecuada en la forma de la base no libre, en las modalidades del procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción P. El sustituyente $R^1$ en P6 se definió anteriormente, y se elige de acuerdo al tipo de sustitución deseada en el producto P8.

El compuesto P7 es un derivado de pirazol en donde n = 1 y $R^3$ es H. Otras modalidades de este derivado de pirazol, y también de P8 y otros derivados de pirazol referidos en la presente, tales como Q3, Q8, R5.1, R5-R8 y S8 en los siguientes Esquemas de Reacción, pueden tener otras asignaciones de n y $R^3$ a la luz de las definiciones de n y $R^3$ dadas

anteriormente, y pueden prepararse de acuerdo con lo mostrado en la presente, tal como lo mostrado en el contexto del Esquema de Reacción A.

El término "sustituido", como se aplica a las hidracinas referidas en las condensaciones descritas aquí, debe leerse a la luz de la forma genérica de los compuestos P6, en donde $R^1$ se define aquí, y puede ser, *inter alia*, H. Por lo tanto, "hidracina sustituida", en este contexto incluye hidracina "sustituida" (en donde $R^1$ es un sustituyente diferente de H) y "no sustituida" (en donde $R^1$ es H), como se ejemplifica por P6, junto con la definición de $R^1$ dada aquí.

La reacción de condensación regioselectiva con una cetona acetilénica y una hidracina sustituida de manera adecuada para producir el patrón de enlaces preferido en el compuesto P7, se desarrolló en el contexto de esta invención. Se encontró que los compuestos con un patrón de sustitución de nitrógeno en la estructura del pirazol, como se muestra en P7 en el medio químico circundante de los compuestos de esta invención, pueden producirse mediante esta reacción con una alta regioselectividad, que alcanzó en las modalidades de esta invención al menos aproximadamente 80%, o una relación molar de 1:4, con el isómero en exceso siendo el isómero con la estructura del pirazol sustituida como se muestra en el Esquema de Reacción P.

Una base inorgánica y una hidracina sustituida de manera adecuada se agregaron en las modalidades de esta invención a una solución

de la cetona acetilénica P5 y se extinguió posteriormente con una solución ácida para obtener un medio con un pH ácido.

Los ejemplos de soluciones ácidas son soluciones acuosas ácidas, de manera que su acidez es adecuada para llevar el pH del medio a un valor de pH suficientemente bajo. La extinción a un pH ácido se realizó en algunas modalidades con $HCl_{(acuoso)}$ hasta que el pH del medio estaba en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 3. La hidracina en las modalidades de esta invención se incorpora, de manera preferida, como un clorhidrato, y un ejemplo de hidracinas sustituidas de manera adecuada, utilizadas en el contexto de esta invención es la 4-metoxifenil hidracina•HCl.

El compuesto P7 en el Esquema de Reacción P muestra una estructura del pirazol  . con uno de los miembros de nitrógeno en la estructura del pirazol, sustituido. Esta sustitución se ilustra en P7 por el sustituyente $R^1$. Se entenderá que el otro regioisómero se produce también en el mismo paso de formación de P7; y que tal otro regioisómero tiene un sustituyente $R^1$ en el miembro de nitrógeno de la estructura de pirazol que se muestra no sustituida en el Esquema de Reacción P, mientras que el miembro de nitrógeno sustituido en la misma estructura no está sustituido en el otro regioisómero.

El solvente en la solución de P5 es de manera preferida, un solvente orgánico, tal como benceno, DCM, DCE, THF, DMF, acetonitrilo, hexametilfosforamida (HMPA), hexano, pentano, alcohol y mezclas de los

mismos. Se encontró en el contexto de esta invención que la regioselectividad para el patrón de sustitución del nitrógeno en la estructura del pirazol puede controlarse seleccionando el carácter prótico o no prótico del solvente. La regioselectividad para el patrón de sustitución del nitrógeno en la estructura de pirazol mostrada en el Esquema de Reacción P (sustitución de 1-($R^1$)-1H-pirazol), se logró en las modalidades de esta invención con un solvente no prótico (un solvente que no libera fácilmente un protón, es decir, un solvente que no tiene hidrógenos ácidos, estos solventes no próticos no tienen átomos de hidrógeno unidos a átomos altamente electronegativos, tales como N y O), tal como THF, TMF y combinaciones de los mismos, de manera preferida THF. Otros solventes no próticos ilustrativos incluyen éter, tolueno y diclorometano. El otro patrón de sustitución del nitrógeno, 2-($R^1$)-2H-pirazol, se obtuvo de manera preferida con un solvente prótico (un solvente que libera más fácilmente un protón, es decir, un solvente que tiene hidrógenos relativamente ácidos, estos solventes próticos tienen átomos de hidrógeno unidos a átomos altamente electronegativos, tales como N y O), tal como un ácido carboxílico, agua, un alcohol y mezclas de alcoholes, mezclas de los mismo, y de manera preferida, metanol, etanol y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de bases inorgánicas que pueden utilizarse en esta condensación son hidróxidos de metales alcalinos, tales como KOH, NaOH, y mezclas de los mismos, y carbonatos de metales alcalinos, tales como $Na_2CO_3$, $K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$ y mezclas de los mismos. Otras bases que

actuarían en este medio de reacción como las bases ejemplificadas aquí, también pueden utilizarse. Se prefiere un carbonato, tal como $Cs_2CO_3$.

Las modalidades de esta invención alcanzaron una regioselectividad referida a la sustitución del nitrógeno en la estructura de pirazol de al menos 1:4, en donde el isómero más abundante se conforma al patrón de sustitución del nitrógeno exhibido por el compuesto P7, en donde la condensación se realiza bajo las condiciones adecuadas descritas aquí. En algunas modalidades, P5 fue el éster 1-etoxicarbonil-etílico del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-6-oxo-2-m-tolil-hex-4-inoico, y P6 fue la 4-metoxifenil hidracina•HCl, caso en el cual P7 fue incorporado por el éster 1-etoxicarbonil-etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico. Una cantidad más pequeña del isómero del éster 1-etoxicarbonil-etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (P7') también se formó (patrón de sustitución del nitrógeno "2-(...)-2H-pirazol", un patrón que no se muestra en el Esquema de Reacción P), y la relación molar de los dos productos fue de 1:4, referida a las cantidades relativas de P7' y P7, o 20% y 80%, respectivamente.

La eliminación del sustituyente DER mediante un procedimiento adecuado conduce a la formación del producto final. El Esquema de Reacción P ilustra una modalidad de P7 en donde DER es tal que P7 es un éster, tal como un éster de lactato. En tales modalidades, el sustituyente DER es eliminado, de manera preferida, mediante hidrólisis. La eliminación de

DER conduce al producto 8. Se utilizaron los ácidos acético y clorhídrico en algunas modalidades de esta invención en la hidrólisis del éster.

En algunas modalidades, el compuesto P7 fue el éster 1-etoxicarbonil-etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico, caso en el cual P8 fue el ácido (S)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico. Esta modalidad de P8 se obtuvo con un exceso enantiomérico ee(S) de al menos aproximadamente 80%, que corresponde a una relación enantiomérica de R/S de al menos aproximadamente 1:9.

El exceso enantiomérico de un producto obtenido de acuerdo con la presente invención, puede incrementarse mediante la cristalización, ya sea que el producto se obtenga como una síntesis como en el Esquema de Reacción P o mediante la resolución de un racemato. Un exceso enantiomérico del 80% puede ser aceptable para algunas aplicaciones de los compuestos P8. Las modalidades de P8 que se van a obtener finalmente en una forma enantioméricamente pura se purifican adicionalmente mediante cristalización.

Las modalidades de los ácidos incluyen aquí cualquiera de las formas ácidas, tales como el ácido mismo y los derivados del mismo, tales como sales, ya sea que tal sal esté aislada o en solución. Por ejemplo, las modalidades de P8 incluyen, en consecuencia las sales de P8.

La purificación enantiomérica de los compuestos P8 (no mostrados en el Esquema de Reacción P como un paso adicional), se

desarrolló en el contexto de esta invención. Se encontró en el contexto de esta invención, que los compuestos P8 cristalizan bajo condiciones adecuadas. Una sal de P8 se formó para este efecto. Tal sal es, de manera preferida, una sal inorgánica, tal como una sal de metal alcalino. Otras sales son sales de amina.

Por ejemplo, se le agregó una solución acuosa de una base inorgánica, de manera preferida un hidróxido, a la solución de P8 en un solvente orgánico, tal como THF. Los ejemplos de tales hidróxidos son hidróxidos de sodio y potasio, pero también pueden utilizarse otras bases. La evaporación en un medio rarificado de algunos de los componentes de la mezcla se realiza hasta que una pequeña cantidad de agua se deja en el medio. Este residuo con una pequeña cantidad de agua se disuelve en un solvente adecuado y posteriormente se cristaliza de un medio de cristalización adecuado.

Se encontró en el contexto de esta invención, que un medio de cristalización adecuado se proporciona por un medio con al menos un componente del solvente, el "primer componente", y al menos otro componente, el "segundo componente". El primer componente es tal que el residuo es soluble en el mismo y el segundo componente es tal que el residuo es menos soluble que en el primer componente. Por ejemplo, el residuo puede ser insoluble en el segundo componente; en otras modalidades, el residuo es relativamente menos soluble en tal segundo componente. El THF

es una modalidad preferida del primer componente, y $CH_3CN$ es una modalidad preferida del segundo componente.

En un proceso de cristalización preferido, el residuo con una pequeña cantidad de agua se disuelve en el primer componente, y a continuación se agrega el segundo componente, medio del cual se separa la sal de P8. El término "cristalización", se utiliza genéricamente aquí para este proceso, pero se entiende que la sal se separa en algunas modalidades como un producto cristalino, en otras modalidades se separa como un producto semicristalino y puede separarse en otras modalidades como un producto amorfo.

Además del medio de THF-$CH_3CN$ preferido como el medio del primer-segundo componente, otro medio del primer-segundo componente ilustrativo incluye un medio de MeOH-$CH_3CN$, $CH_2Cl_2$-tolueno, $CH_2Cl_2$-hexano y $CH_2Cl_2$-(tolueno-hexano), en donde "(tolueno-hexano)", se refiere a mezclas de tolueno y hexano. El THF, MeOH y $CH_2Cl_2$ son ejemplos del primer componente, y $CH_3CN$, tolueno, hexano, y (tolueno-hexano), son ejemplos del segundo componente.

En modalidades preferidas, esta cantidad de agua que se deja en el medio, no difiere por más que aproximadamente 20% de una cantidad equimolar de agua con respecto a la cantidad de la sal P8. Por ejemplo, en algunas modalidades, esta cantidad de agua no excede de aproximadamente 1.2 veces la cantidad de agua que sería equimolar a la cantidad de la sal de P8. En otras modalidades, esta cantidad de agua no fue menor que

aproximadamente 0.8 veces la cantidad de agua que sería equimolar a la cantidad de la sal de P8. En estas modalidades, la cantidad de agua dejada en el medio, está dentro de aproximadamente 20% de la cantidad de agua que sería equimolar con la cantidad de sal de P8. En modalidades más preferidas, esta cantidad de agua dejada en el medio no difiere por más que aproximadamente 10% de una cantidad equimolar de agua con respecto a la cantidad de sal de P8, en modalidades aún más preferidas, esta cantidad de agua dejada en el medio no difiere por más que aproximadamente 5% de una cantidad equimolar de agua con respecto a la cantidad de sal de P8, y en las modalidades más preferidas, esta cantidad de agua dejada en el medio es aproximadamente equimolar con respecto a la cantidad de sal de P8.

La cristalización, en el contexto de esta invención, permite no sólo el enriquecimiento enantiomérico, sino también el enriquecimiento de un regioisómero deseado. Los productos con un exceso enantiomérico deseado y/o un grado deseado de enriquecimiento regioisomérico se obtienen mediante cristalización, como se describió en la presente.

Se encontró en el contexto de esta invención, que las sales inorgánicas y orgánicas, se obtienen mediante este método de cristalización. Los ejemplos de sales inorgánicas son sales de sodio y de potasio. Los ejemplos de sales orgánicas son sales de amina, tales como sales de meglumina, trometamina, tributilamina y etilen diamina.

Los términos "compuesto (I)", en el contexto de esta invención, se refiere a cualquiera de las formas del compuesto (I), tal como el compuesto

libre de solvente, un solvato del mismo, incluyendo un hidrato del mismo, el compuesto en solución, y cualquier forma cristalina, semicristalina (semicristalina se refiere a una mezcla de material cristalino y amorfo), o amorfa del mismo, y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el término "una sal de P8", incluye cualquiera de las formas de tal sal, ya sea anhidra o en la forma de un solvato, tal como cualquier forma de hidrato. La misma ilustración se aplica a Q8, R8 y S8. Además, la cristalización descrita aquí, también se aplica a los productos obtenidos de acuerdo con esta invención, tales como los productos finales referidos en los Esquemas de Reacción Q, R y S.

El exceso enantiomérico logrado por la cristalización de acuerdo con esta invención, puede alcanzar fácilmente y exceder el 90%, y también la pureza enantiomérica. El enriquecimiento regioisomérico logrado por la cristalización de acuerdo con esta invención, convierte un producto con aproximadamente 80% (exceso regioisomérico de al menos 80%) de un regioisómero a un producto con al menos 90% (exceso regioisomérico de al menos 90%) del mismo regioisómero, y las modalidades de esta invención logran un enriquecimiento regioisomérico tal que el producto de la cristalización fue de al menos 99% (exceso regioisomérico de al menos 99%) en uno de los regioisómeros.

Cuando P8 se incorporó por el ácido (S)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico, la purificación mediante cristalización condujo al aislamiento de una sal enantioméricamente pura, tal

como el 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionato (S)-sódico, con las modalidades de esta invención alcanzando un ee(S) ≥ 99 9%.

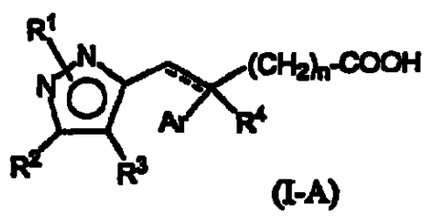
Las modalidades de los procedimientos ilustrados esquemáticamente en el Esquema de Reacción P, comprenden una síntesis de 6 pasos (estos pasos se refieren en algunas modalidades a la alquilación, la formación del haluro ácido, la adición estéreoselectiva, la condensación regioselectiva y la hidrólisis), en la cual una quiralidad elegida en un centro estereogénico específico, se genera en una etapa de síntesis inicial, mediante la adición estéreoselectiva entre un éster quiral, tal como P1, y un haluro ácido, tal como P2. La cetona acetilénica quiral P3, se genera así. Tales modalidades también comprenden la condensación regioselectiva y el enantioenriquecimiento por recristalización, a un producto final ópticamente puro. En algunas modalidades de esta invención, se implementó una adición estéreoselectiva, utilizando un reactivo quiral barato, tal como lactato de (S)-(-)-etilo.

En contraste con las modalidades de la presente invención, los procedimientos sintéticos que se basan en otros métodos, tales como los procedimientos que requieren una separación en columna cromatográfica, comprenden al menos ocho pasos. También en contraste con las modalidades de la presente invención, otros procedimientos se basan en reactivos auxiliares quirales caros.

Algunas modalidades incluyen métodos para hacer un compuesto de fórmula (I), enantiómeros, diastereómeros, racémicos, sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprenden: una reacción de adición de un éster quiral y un haluro ácido acetilénico para formar un producto de adición acetilénico quiral.

Algunas modalidades incluyen métodos para hacer un compuesto de fórmula (I), enantiómeros, diastereómeros, racémicos, sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la condensación en un solvente de una hidracina sustituida y una cetona acetilénica para formar un derivado de pirazol, el derivado de pirazol tiene una estructura de pirazol con uno de los dos miembros del nitrógeno en la estructura del pirazol sustituido de acuerdo con un patrón de regioselectividad de al menos 65% de rendimiento en uno de los dos regioisómeros, en donde el patrón de regioselectividad se determina seleccionando el solvente como uno de un solvente prótico y un solvente no prótico. En algunas modalidades, la condensación es una condensación regioselectiva.

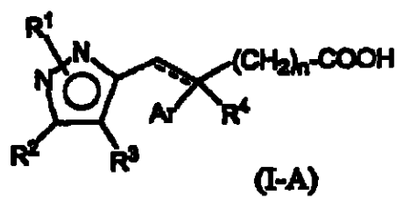
Algunas modalidades incluyen métodos para hacer un compuesto de fórmula (I), enantiómeros, diastereómeros, racémicos, sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprenden: cristalizar una sal del derivado ácido de pirazol de fórmula (I-A)




(I-A)

de un medio, para formar un producto de cristalización, en donde el medio antes de la cristalización contiene una cantidad de la sal del derivado ácido de pirazol, el medio contiene una cantidad de agua, y en donde la cantidad de agua está dentro de aproximadamente 20% de la cantidad de agua equimolar con la cantidad de la sal.

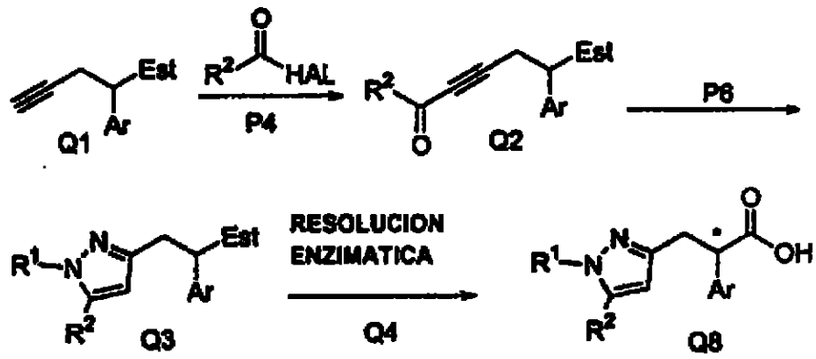
Algunas modalidades incluyen productos, enantiómeros, diastereómeros, racémicos, sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos, obtenidos mediante un método que comprende: cristalizar una sal del derivado ácido de pirazol de la fórmula (I-A)




(I-A)

de un medio, en donde el medio contiene una cantidad de la sal del derivado ácido de pirazol, el medio contiene una cantidad de agua, y en donde la cantidad de agua está dentro de aproximadamente 20% de la cantidad de agua equimolar con la cantidad de la sal.

## ESQUEMA DE REACCION Q




Refiriéndose al Esquema de Reacción Q, se describen las siguientes notas y adiciones. La acetona acetilénica Q2 se obtiene acoplando el haluro ácido P4 sustituido de manera adecuada con Q1 como se describe en el Esquema de Reacción Q. Este acoplamiento se realiza en algunas modalidades de esta invención mediante una reacción de Sonogashira como se describe en el Esquema de Reacción P.

"Est" es un grupo éster, tal como C(O)(Rox), en donde Rox es de manera preferida un alcoxi de $C_{1-4}$, en donde "$C_{1-4}$", denota aquí una cadena lineal o ramificada del alcoxi, tal como etoxi. El compuesto Q1 está disponible o puede prepararse mediante alquilación como se describe en el Esquema de Reacción P.

La condensación con una hidracina P6 sustituida de manera adecuada, se realiza como se indica en el Esquema de Reacción P, para obtener el producto racémico Q3. Como se indica en el contexto del Esquema de Reacción P, los compuestos con un patrón de sustitución de nitrógeno en

la estructura del pirazol como se muestra en Q3, en el medio químico circundante de los compuestos de esta invención, puede producirse mediante esta reacción con una alta regioselectividad, la cual alcanzó en las modalidades de esta invención al menos aproximadamente 80%, o una relación molar de 1:4, con el isómero en exceso siendo el isómero con la estructura del pirazol sustituida como se muestra en el Esquema de Reacción Q. El producto quiral Q8 se obtiene de Q3, de manera preferida mediante resolución enzimática Q4.

La resolución enzimática de los compuestos Q3 se desarrolló en el contexto de esta invención. Se encontró en el contexto de esta invención, que los compuestos Q3 pueden resolverse enzimáticamente para alcanzar un exceso enantiomérico de al menos 90% con una enzima adecuada para hidrolizar un enantiómero (por ejemplo, el enantiómero (S)), mientras que deja el otro enantiómero (por ejemplo, el enantiómero (R)) esterificado. Las modalidades de esta resolución enzimática utilizan una enzima que comprende una lipasa. Los ejemplos de lipasas incluyen Mucor miehei, Iyo; Rhizomucor miehei; y Candida cyclindracea, de las cuales Mucor miehei, Iyo, es la lipasa preferida. Los productos de lipasa comerciales utilizadas en las modalidades de esta invención se conocen como el catalizador Altus #8. La enzima se utilizó en un medio amortiguado mezclado con soluciones del compuesto Q3 en un solvente adecuado, tal como alcohol isopropílico/tolueno. La resolución enzimática, la extinción y la separación de los productos de la resolución condujeron al producto Q8.

Cuando un enantiómero en una mezcla de enantiómeros se va a enriquecer, por ejemplo, cuando el enantiómero S es la forma estereoespecífica deseada de Q8, la otra fracción rica del enantiómero, por ejemplo, la fracción enriquecida con el enantiómero R, de manera preferida se racemiza e incorpora en el procedimiento como el producto Q3 que es el objeto de la resolución enzimática Q4. La racemización se realiza, por ejemplo, agregando una base, tal como KHMDS (bis(trimetilsilil)amida de potasio, también conocida como hexametildisilazida de potasio), a una solución del éster a ser racemizado (el éster enriquecido con el enantiómero R en algunas modalidades de esta invención).

Las bases preferidas incluyen bases cuyo $pK_a$ es mayor que aproximadamente 23, y de manera más preferida mayor que aproximadamente 25. Alguien con experiencia ordinaria en la técnica, reconocerá a la luz de esta descripción, que el uso de una base cuyo $pK_a$ se elige de acuerdo con la dirección proporcionada aquí, causará la eliminación de un protón del centro estereogénico y que la reprotonación posterior en el mismo centro, resultará en la racemización del éster.

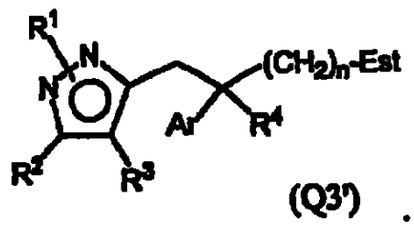
La racemización, extinción y separación del producto, conducen a los racematos que pueden incorporarse en la resolución enzimática a través de un procedimiento de reciclado. Este procedimiento de reciclado comprende al menos un ciclo de racemización y de resolución enzimática. La implementación de este paso de reciclado (no mostrado en el Esquema de

Reacción Q), conduce a una recuperación cuantitativamente mejorada del enantiómero deseado.

Como se indica en el Esquema de Reacción P con respecto a P8, el producto Q8 puede purificarse adicionalmente mediante cristalización. Las modalidades de esta invención conducen a la producción de la forma salina de Q8 con ee(S) ≥99.9%. En algunas modalidades de esta invención, Q1 fue el éster etílico del ácido 2-m-tolil-pent-4-inoico, Q2 fue el éster etílico del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-6-oxo-2-m-tolil-hex-4-inoico, Q3 fue el éster etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico, y Q8 fue el ácido (S)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico o una sal del mismos, tal como el 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionato (S)-sódico.

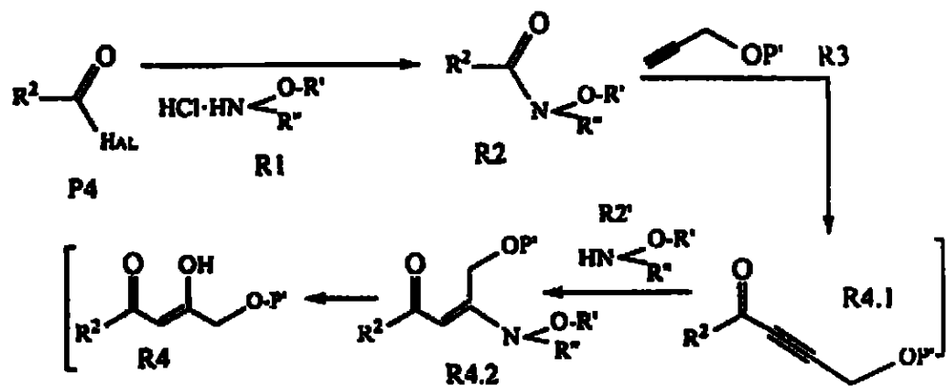
Las modalidades de los procedimientos ilustrados esquemáticamente en el Esquema de Reacción Q, comprenden una síntesis convergente de 3 pasos de una estructura del pirazol a partir de la cetona acetilénica Q2 mediante una condensación regioselectiva. Un paso adicional de resolución enzimática Q4 comprende la resolución cinética a través de una hidrólisis catalizada por una enzima de un éster racémico con la estructura del pirazol incorporada en el mismo. La pureza óptica después de la resolución enzimática Q4 en las modalidades de esta invención fue de al menos 92% (ee > 92%). Las modalidades de tal síntesis de 4 pasos de acuerdo con la presente invención, contrastan con otros métodos sintéticos que se basan en al menos ocho pasos sintéticos.

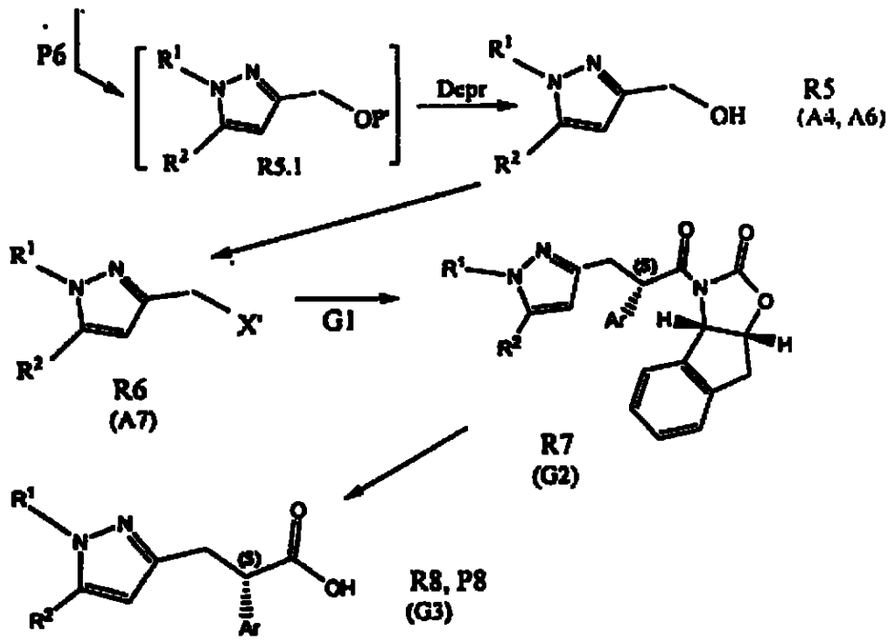
Algunas modalidades incluyen métodos para hacer un compuesto de fórmula (I), enantiómeros, diastereómeros, racémicos, sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende: resolver enzimáticamente con una lipasa, un derivado de pirazol esterificado de fórmula (Q3')



(Q3') ; en donde el carbono unido a Ar forma un centro estereogénico, Est es un sustituyente elegido de la definición de $R^5$, de manera que Est es un grupo éster de un ácido carboxílico.

**ESQUEMA DE REACCION R**





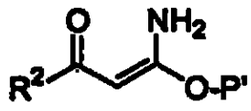

Refiriéndose al Esquema de Reacción R, se describen las siguientes notas y adiciones. En algunas modalidades de esta invención, se obtuvo un estereoisómero específico mediante al alquilación estéreoselectiva de un enolato de un producto de condensación con una hidracina sustituida. La condensación regioselectiva se realizó en algunas modalidades entre una hidracina sustituida y una β-dicetona, tal como $R^4$, que muestra una β-dicetona en su forma de enol. La referencia aquí a un tautómero de cualquier compuesto que pueda existir en más de una forma tautomérica, incluye una referencia a cualquier otra forma tautomérica que no se refiera explícitamente aquí. Por ejemplo, la referencia a la estructura $R^4$ en una forma de enol (como se muestra en el Esquema de Reacción R), también se refiere a la misma estructura de su forma ceto.

La amida R2 se obtiene del haluro ácido P4 y la amina R1. Los sustituyentes R' y R" se eligen de manera independiente, de manera preferida, como alquilo de $C_{1-4}$, y de manera más preferida R' es $CH_3$ y R" es $CH_3$.

La amida R2 reacciona con el éster acetilénico R3 para formar la cetona acetilénica R4.1, que reacciona con la amina R2' para formar la β-enaminocetona R4.2, la cual bajo condiciones ácidas, se hidroliza in situ a la β-dicetona R4, mostrada en el Esquema de Reacción R en su forma de enol. La condensación regioselectiva produce R5.1, que puede desprotegerse como en Depr en el Esquema de Reacción R, para formar el alcohol del pirazol R5.

La amida R2 se prepara de manera preferida a través de una extinción a temperatura controlada, que genera además de R2, la amina R2'. La cetona acetilénica R4.1 se obtiene, de manera preferida, propargilando R2 y extinguiendo posteriormente la mezcla de reacción con una sustancia ácida a aproximadamente 0°C. La sustancia ácida se elige de manera que comprenda de manera preferida un ácido químicamente compatible capaz de regular el pH de un medio a un valor moderadamente ácido, tal como un pH de una capa acuosa de aproximadamente 5.

En otras modalidades de esta invención, la extinción se realiza con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. En estas modalidades, R2 se convierte a una amina, tal como la β-aminocetona α,β-no saturada R4.3:



(R4.3). Esta amina, y también la β-enaminocetona R4.2, también participan en la reacción de condensación con la hidracina P6 sustituida de manera adecuada, como se describe aquí para formar R5.1 en un proceso con alta regioselectividad.

El sustituyente P' en R3 es de manera preferida un anillo heterocíclico unido mediante un C que está junto a un heteroátomo, de manera más preferida, el anillo heterocíclico tiene sólo un heteroátomo, de manera más preferida, este heteroátomo es O y P' es tetrahidropiranilo (THP). Cualquier otro grupo protector adecuado que pueda eliminarse posteriormente en un paso de desprotección, puede utilizarse como P'. Los grupos P' que forman los grupos OP', son los grupos preferidos.

La β-enaminocetona R4.2 se formó in situ con la adición de la amina R2' a la cetona acetilénica R4.1. El grupo enamino en R4.2 sufre una hidrólisis in situ bajo condiciones acuosas ácidas para formar la β-dicetona R4, como se muestra en el Esquema de Reacción R en su forma enol. Los análisis de la capa de reacción (capa orgánica), revelan que R4 predomina sobre R4.1. En las modalidades de esta invención, la relación molar de la cantidad de R4.1 a la cantidad de R4 en la mezcla fue de aproximadamente 5:95, respectivamente. Las especies en esta mezcla no necesitan aislarse para el procesamiento adicional. La hidracina P6 sustituida de manera adecuada en una forma diferente a la forma base libre y una base inorgánica

se agregan a esta mezcla para formar el derivado de pirazol R5.1. Un ejemplo de P6 en la forma de base no libre es un clorhidrato de hidracina sustituido de manera adecuada. Como se indica aquí para esta condensación, un carbonato es una base inorgánica preferida. Se encontró en el contexto de esta invención, que esta formación del derivado de pirazol alcanza una alta regioselectividad de, en algunas modalidades, al menos 90%, y en algunas modalidades de al menos 95%, con R5.1 (un regioisómero, con un patrón de sustitución de nitrógeno 1-($R^1$)-1H-pirazol), siendo formado de manera preferida con respecto al derivado de pirazol que tiene $R^1$ como un sustituyente en el miembro de nitrógeno de la estructura del pirazol, mostrada no sustituida en el Esquema de Reacción R (el otro regioisómero, con un patrón de sustitución de nitrógeno 2-($R^1$)-2H-pirazol). La relación molar en las modalidades de esta invención, que se refiere a la relación de la cantidad de R5.1 a la cantidad del otro regioisómero (no mostrado en el Esquema de Reacción R), fue de aproximadamente 98:2. Se piensa que la reacción de condensación con la hidracina P6 tiene lugar con R4 y también con R4.2, y además con R4.3 cuando esta sustancia está presente.

La hidracina P6 sustituida de manera adecuada se utiliza en algunas modalidades de esta invención en una forma de base libre. Cuando la hidracina P6 sustituida de manera adecuada está en la forma de base libre, se forma de manera preferida el isómero con el patrón de sustitución del nitrógeno en la estructura del pirazol que corresponde a la sustitución 2-($R^1$)-2H-pirazol (no mostrada en el Esquema de Reacción R). De manera

preferida, no se utiliza una base inorgánica en tales modalidades con una hidracina en la forma de base libre.

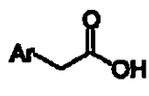
El derivado de pirazol R5.1 sufre la desprotección para generar el alcohol de pirazol R5. Cuando P' es THP, esta desprotección se realiza de manera preferida utilizando ácido tósico en un medio alcohólico tal como metanol.

El alcohol de pirazol R5 puede aislarse o puede mantenerse en solución y convertirse a R6, en donde el sustituyente X' es un sustituyente adecuado para la alquilación estéreoselectiva con G1 para formar R7 como se describe en el Esquema de Reacción G. X' es de manera preferida halo, de manera más preferida Br o I, y de manera más preferida I, caso en el cual R5 es halogenado a R6.

En las modalidades en las cuales se aisla el alcohol de pirazol R5, tal aislamiento se realiza de manera preferida mediante la precipitación de un medio de baja polaridad, tal como heptano. La halogenación de R5 puede lograrse convirtiendo el grupo hidroxilo con un reactivo adecuado a un grupo saliente en un paso de halogenación, tal como mediante la mesilación del alcohol y la reacción posterior con yodo o bromo.

El derivado de pirazol halogenado R6 puede aislarse como se muestra en el Esquema de Reacción R. Tal aislamiento no se necesita en algunas modalidades, en las cuales R6 se mantiene en el medio orgánico para la alquilación estéreoselectiva. El derivado de pirazol halogenado R6 es el agente alquilante que reacciona con el derivado G1 para formar R7 quiral.

Este compuesto R7 quiral no requiere su aislamiento para el procesamiento adicional, y es el objeto en las modalidades de esta invención, de una hidrólisis oxidativa y una acidificación, para proporcionar el pirazol ácido R8.

G1 se obtiene en las modalidades de esta invención de un ácido, tal como  , y un tetrahidro-indeno-oxazol quiral en la presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, y un agente activante. Un agente activante preferido es el cloruro de pivaloilo. Un solvente orgánico preferido para esta reacción es un solvente de baja polaridad, tal como tolueno.

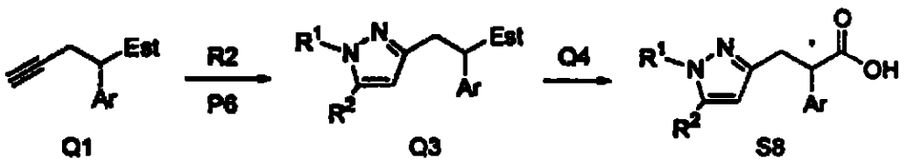
Como se indica en el Esquema de Reacción R por los símbolos dentro de paréntesis, R7 se convierte a R8 de manera análoga a como G2 se convierte a G3, de acuerdo con el Esquema de Reacción G. El producto R8 puede purificarse además como se describió anteriormente. También, como se indica en el Esquema de Reacción R por los símbolos dentro de paréntesis, R6 es en algunas modalidades, obtenido de R5 mediante halogenación, y A7 se obtiene de A4 o A6 mediante halogenación, como se nuestra en el Esquema de Reacción A.

Como se describe aquí, pueden prepararse las sales de R8 (no mostrado en el Esquema de Reacción R). Las sales inorgánicas y orgánicas de R8, tales como las sales de metal alcalino y las sales de amina, se prepararon en las modalidades de esta invención. También como se describe aquí, se encontró en el contexto de esta invención, que estas sales pueden aislarse mediante cristalización, y que las modalidades de tal cristalización

son un material cristalino, y otras modalidades comprenden una mezcla de material cristalino y amorfo, las últimas modalidades se refieren como que son semicristalinas.

Algunas modalidades incluyen métodos para hacer un compuesto de fórmula (I), enantiómeros, diastereómeros, racémicos, sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprenden: una condensación de una hidracina sustituida y al menos una de una β-dicetona, una β-enaminocetona y una β-aminocetona α,β-no saturada para formar un derivado de pirazol, el derivado de pirazol tiene una estructura del pirazol con uno de los miembros del nitrógeno en la estructura del pirazol, sustituido. En algunas modalidades, la condensación es una condensación regioselectiva.

**ESQUEMA DE REACCION S**




Refiriéndose al Esquema de Reacción S, se describen las siguientes notas y adiciones. Un producto de la adición del éster acetilénico Q1 a la amida $R^2$ se condensa regioselectivamente con una hidracina sustituida de manera adecuada P6 para formar Q3 racémico.

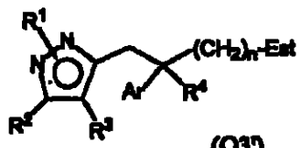
Q1 puede obtenerse por la propargilación del éster Ar-$CH_2$-Est correspondiente. En algunas modalidades, la reacción de Q1 con $R^2$ se extingue con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y a continuación la capa orgánica se trata con P6 para formar regioselectivamente a Q3 racémico.

El Esquema de Reacción S muestra otra estrategia para formar especies que se condensarán con una hidracina sustituida de manera adecuada en un procedimiento altamente regioselectivo. La sustitución del nitrógeno en la estructura del pirazol, como se muestra en Q3 en el Esquema de Reacción S, fue en las modalidades de esta invención, en una relación molar de aproximadamente 98:2, refiriéndose a la cantidad del isómero mostrado en Q3, con respecto al isómero que tendría al sustituyente $R^1$ en el miembro de nitrógeno que se muestra no sustituido en Q3.

El sustituyente Est se definió anteriormente. La condensación regioselectiva con una hidracina sustituida de manera adecuada P6, de acuerdo con los Esquemas de Reacción R y S, se realiza bajo condiciones similares a aquéllas descritas en los Esquemas de Reacción P y Q. El compuesto S8 se obtuvo mediante la resolución enzimática Q4, como se describió en el Esquema de Reacción Q.

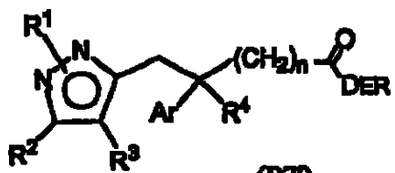
Algunas modalidades incluyen métodos para hacer un compuesto de fórmula (I), enantiómeros, diastereómeros, racémicos, sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprenden: una adición de un éster acetilénico a una amida para formar un producto de

adición, y una condensación del producto de adición con una hidracina sustituida para formar un derivado de éster de pirazol de fórmula Q3'

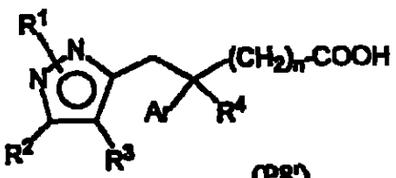


(Q3') en donde el grupo Est en Q3' es un sustituyente elegido de la definición de $R^5$, de manera que Est es un grupo de un éster de un ácido carboxílico. En algunas modalidades, la condensación es una condensación regioselectiva.

Las asignaciones de $R^3$ = H y n = 1 en las estructuras mostradas en los Esquemas de Reacción P-S se utilizan como ilustraciones y no pretenden ser limitaciones de los procedimientos ilustrados en los Esquemas de Reacción P-S. Como se indicó anteriormente, se entiende que lo mostrado en la presente puede utilizarse en conjunto para aplicar los procedimientos ilustrados en los Esquemas de Reacción P-S al intervalo general de asignaciones para $R^3$ y n como se definieron aquí. De acuerdo con esta descripción, P7 es una modalidad de P7' y P8 es una modalidad de P8', en donde P7' y P8' también están dentro del alcance de la presente invención, y están representados por las siguientes estructuras:

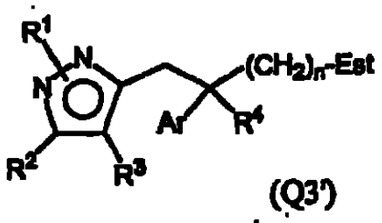


(P7')



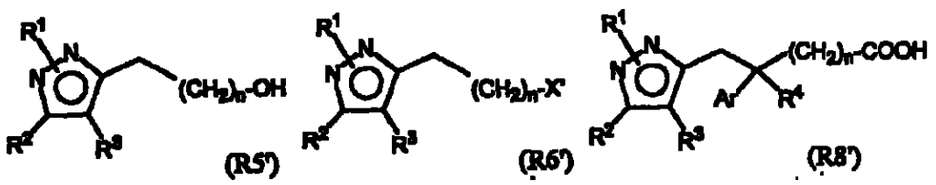
(P8')

Además, Q3 es una modalidad de Q3', Q8 es una modalidad de Q8' (con la misma representación estructural que P8'), y S8 es una modalidad de S8' (con la misma representación estructural que P8'), en donde Q3', Q8' y S8' también están dentro del alcance de la presente invención, y están representados por las siguientes estructuras (las estructuras para Q8' y S8' no se dan debido a que tienen la misma representación estructural que P8'):




(Q3')

Además, R5 es una modalidad de R5', R6 es una modalidad de R6' y R8 es una modalidad de R8', en donde R5', R6' y R8' también están dentro del alcance de la presente invención y están representados por las siguientes estructuras:

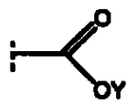
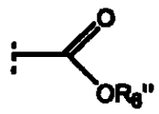



Esta invención abarca métodos para hacer un compuesto de fórmula (I'), (II) o (III), ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster que tiene

(a) un miembro de carbono α que está alquilado a través de un metileno interviniente con un grupo que no tiene un hidrógeno retirable por deshidratación, unido al metileno;

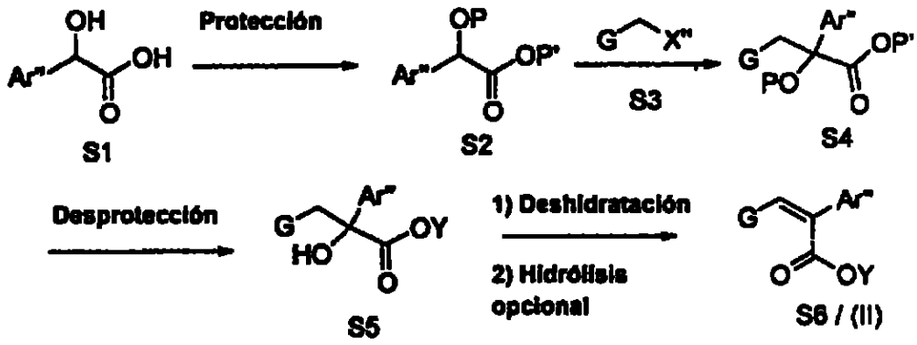
(b) una porción de éster con su grupo carboxi unido directamente al miembro del carbono α, y

(c) un sustituyente unido al miembro del carbono α, en donde el volumen del sustituyente es mayor que el volumen de la porción del éster, y tratar el compuesto de α-hidroxiéster con un agente deshidratante.

Los ejemplos de tales compuestos de α-hidroxiéster son los compuestos S5, S13, T6 y 604 mostrados en los Esquemas de Reacción siguientes, en donde el miembro del carbono α es el miembro del carbono que tiene un grupo hidroxi unido al mismo. Los ejemplos de tales grupos de alquilación son G en el compuesto S3, y la porción pirazol en S13, T6 y 604. Los ejemplos de tales grupos de alquilación, junto con un grupo metileno interviniente son las porciones G-$CH_2$- en el compuesto S3 y pirazol(sustituido)-$CH_2$- en S13, T6 y 604. Los ejemplos de tal porción éster son los grupos  en S5,  S13, respectivamente, y el grupo –$COOCH_3$ en T6 y 604, en todos los cuales el grupo carboxi está unido directamente al miembro del átomo α del compuesto de α-hidroxiéster. Los grupos Y y $R^{6''}$ son un alquilo de $C_{1-3}$. Los ejemplos de tal sustituyente son Ar" en S5, y Ar' en S13 y en T6. Una modalidad particular de Ar' se muestra en el grupo 3-clorofenilo en 604.

Esta invención también abarca métodos para hacer un compuesto de fórmula (II), ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster de fórmula S5, y tratar el compuesto de fórmula S5 con un agente deshidratante.

**ESQUEMA DE REACCIÓN S-1**




Refiriéndose al Esquema de Reacción S-1, se describen las siguientes notas y adiciones. Los pasos de protección, alquilación y desprotección mostrados en el Esquema de Reacción S-1 son ejemplos ilustrativos de la generación de un α-hidroxiéster, tal como el α-hidroxiéster S5. La formación del producto S6 de cis olefina se logra a través de la deshidratación selectiva de los hidroxiésteres S5. En algunas modalidades de esta invención, estos hidroxiésteres se obtienen por la alquilación de un análogo de ácido mandélico. Tal análogo de ácido mandélico se refiere a cualquiera de las formas S1 (desprotegidas), S2 (protegidas con grupos P y

P') o parcialmente protegidas con sólo uno de los grupos OH estando protegido (no mostrado). Se entiende que la elección de cualquiera de estas formas, ya sea referida de manera explícita como S1 o S2, está dentro de la experiencia ordinaria en esta metodología sintética, a la luz de las enseñanzas proporcionadas en la presente. Cualesquier grupos funcionales sensibles, presentes como sustituyentes en estos intermediarios, puede estar protegido ortogonalmente, como sea apropiado. Los esquemas del grupo protector adecuado serán evidentes para aquellos con experiencia en la técnica. Los análogos del ácido mandélico pueden estar comercialmente disponibles o pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos. Los análogos de ácido mandélico pueden estar en forma racémica o enantiopura. Las funcionalidades de hidroxilo y de ácido carboxílico en los derivados de ácido mandélico S1 están protegidas de manera adecuado con P y P', ya sea de manera separada o en un paso, por ejemplo, en donde P y P' se toman juntos para formar un anillo, como en una [1,3]-dioxolan-4-ona.

La alquilación del derivado protegido de ácido mandélico S2 involucra el tratamiento con una base tal como n-BuLi, LiHMDS o HaH, seguido por la reacción con un agente alquilante apropiado S3, en donde X" es un grupo saliente en la reacción de alquilación. La naturaleza de tal grupo saliente puede determinarse a la luz de la experiencia en esta metodologia sintética y las enseñanzas proporcionadas en la presente. Los ejemplos de tal grupo saliente se proporcionan por los grupos: yodo, bromo, cloro, tosilato y lo

similar. G y Y se definen como anteriormente para el compuesto de fórmula (II).

Los grupos protectores, tales como un grupo protector de dioxolano, en S4, se eliminan para formar un hidroxiéster S5. De manera preferida, la base es metóxido de sodio, revelando un éster metílico. La reacción puede realizarse utilizando condiciones de alcohólisis básica. La alcohólisis se realiza con alcoholes tales como alquil de $C_{1-3}OH$ y mezclas de los mismos, y de manera preferida, metanol. De manera alterna, la hidrólisis puede realizarse utilizando condiciones ácidas, tales como metanol a reflujo con ácido sulfúrico catalítico. Las modalidades adicionales para la saponificación son conocidas por alguien con experiencia en la técnica.

El desarrollo de una eliminación selectiva para introducir un enlace doble en S5 para generar los productos S6 está dentro del alcance de la invención. El tratamiento del hidroxiéster S5 con un agente deshidratante tal como anhídrido tríflico ($Tf_2O$), anhídrido fluorosulfónico y cloruro de metansulfonilo, con o sin la adición de una base, efectuará la deshidratación. De manera preferida, se utiliza el anhídrido tríflico. En algunas modalidades de esta invención, se utiliza de manera preferida $Tf_2O$ en la presencia de piridina. Los solventes preferidos incluyen diclorometano. Se considera que otras modalidades de esta invención incluyen el uso de solventes no polares tales como tolueno, pentano, benceno, mezclas de los mismos, y mezclas con diclorometano. Los intervalos preferidos de la temperatura son de entre 0°C y aproximadamente 35°C.

En algunas modalidades de esta invención, la selectividad para el isómero Z de olefina (sustituyente G y el grupo carboxilo en el mismo lado de la olefina) fue al menos de aproximadamente 95%, en algunas modalidades tal selectividad fue de al menos aproximadamente 99%. En algunas modalidades de esta invención, la selectividad para la olefina Z como se muestra en los Esquemas de Reacción S-1A, S2, T y T-1 siguientes fue al menos de aproximadamente 95%, en algunas modalidades, tal selectividad fue mayor que el 95% y en otras modalidades, tal selectividad fue al menos de aproximadamente el 99%.

El éster $\alpha$, $\beta$ no saturado resultante de fórmula (II) en donde Y es –alquilo de $C_{1-3}$ puede hidrolizarse opcional y secuencialmente para formar los ácidos S6 (en donde Y es H), utilizando condiciones conocidas por alguien con experiencia en la técnica. Las condiciones preferidas incluyen LiOH acuoso en dioxano a temperatura de reflujo. En algunas modalidades, el isómero E se forma a un grado no significativamente mayor que aproximadamente 10%. Como puede apreciarse por cualquiera con experiencia ordinaria en la técnica, este isómero puede prepararse fácilmente, por ejemplo, mediante cristalización.

Se encontró en el contexto de esta invención que cuando Ar' es mayor que $R^{5'}$ en la fórmula (I'), o cuando Ar" es mayor que G en la fórmula (II), la deshidratación es estéreoselectiva y se genera el estereoisómero Z. Este resultado está en contraste con la metodología convencional que puede producir fácilmente el estereoisómero E (con una estructura de unión como se

describe en S6, pero con las porciones G y Ar" en el mismo lado de la olefina). En particular, los métodos sintéticos convencionales para construir un enlace doble, como se muestra en el compuesto de fórmula (II), no son estéreoselectivos o generalmente favorecen la estereoquímica E. De manera análoga, el estereoisómero Z se produce de manera preferida para la fórmula (I') también.

La presente invención trata la síntesis, incluyendo la síntesis a gran escala, de los compuestos de fórmulas (I'), (II) y (III). En contraste con la presente invención, las metodologías convencionales se basan en la síntesis del isómero E, que es isomerizado posteriormente de manera fotoquímica al isómero Z. La síntesis a gran escala, sin embargo, necesita un método sintético más eficiente para hacer el isómero Z.

Se dice que algunos métodos convencionales son estéreoselectivos, tal como la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons y sus variaciones de Still-Gennari y Ando. Tales métodos, sin embargo, proporcionan mezclas de isómeros E y Z cuando se aplican a la síntesis de compuestos de acuerdo con la presente invención.

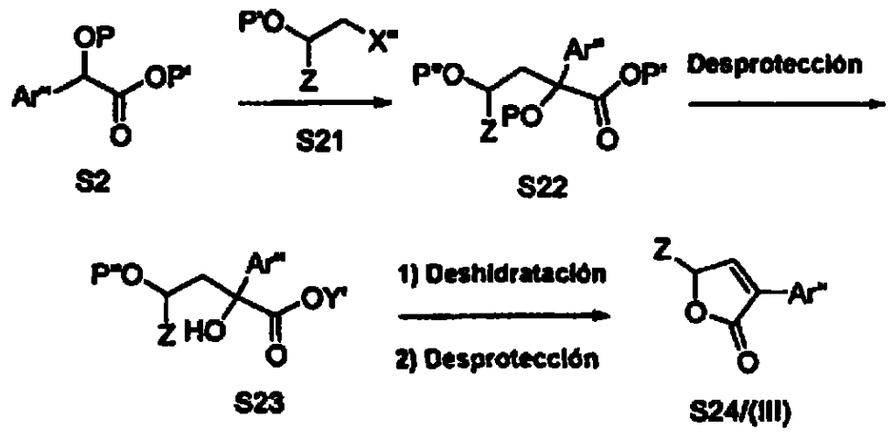
Aunque la presente invención no está limitada a explicaciones o teorías específicas sobre los mecanismos para la deshidratación estereoselectiva, se considera que la deshidratación de una manera estrictamente E2 (transeliminación) debe proporcionar la geometría Z de enlace doble deseada. Las ventajas de las modalidades de esta invención incluyen el uso de materias primas y reactivos que están fácilmente

disponibles y son baratos. Las ventajas adicionales en las modalidades de esta invención incluyen altos rendimientos en los pasos sintéticos. Además, otras ventajas incluyen la generación de intermediarios que están aislados en alta pureza o se purifican mediante cristalización, evitando así la necesidad de purificaciones cromatográficas.

Se entiende a la luz de la presente descripción, que las enseñanzas proporcionadas en la presente pueden implementarse generalmente por alguien con experiencia ordinaria en la técnica, puesto que los recursos de cómo estimar los volúmenes de los átomos, moléculas y porciones de los mismos, están disponibles como parte de la literatura estándar. Véase, por ejemplo, el paqueta del programa Chem3D Pro, que proporciona elementos para calcular las propiedades, incluyendo las áreas superficiales y los volúmenes moleculares (http://www.hallogram.com/science(chem3dpro/); los materiales de referencia recopilados e información gratuita para estudiantes están disponibles en http://bmbiris.uga.edu/wampler/8200/size/.

Esta invención también abarca métodos para hacer un compuesto de fórmula (III), ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster de fórmula S23, y tratar el compuesto de fórmula S23 con un agente deshidratante.

**ESQUEMA DE REACCION S-1A**



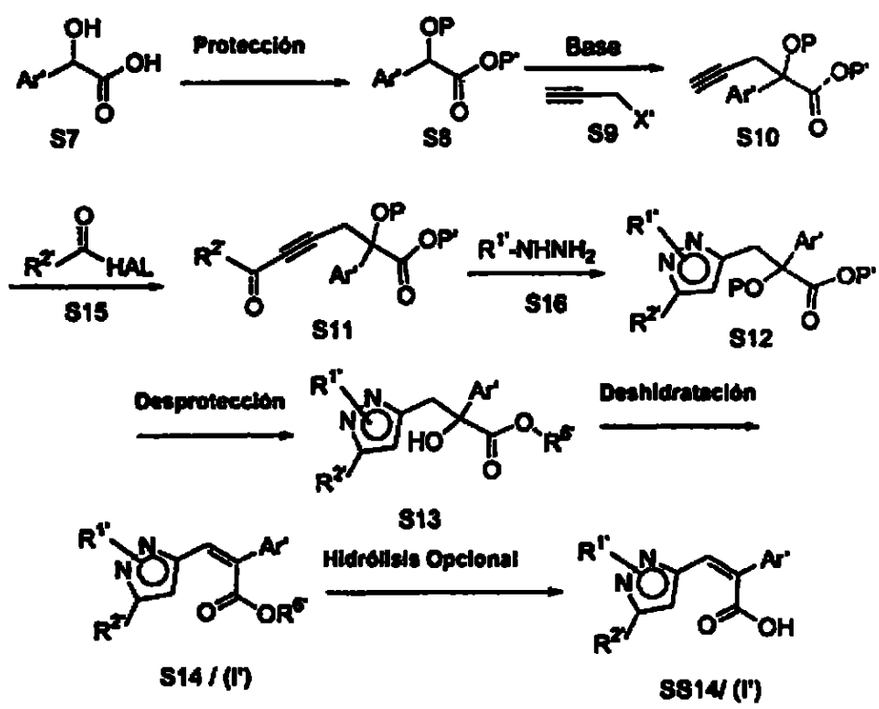

Refiriéndose al Esquema de Reacción S-1A, los compuestos de fórmula (III) también pueden prepararse utilizando los métodos de la presente invención. Los pasos de alquilación y desprotección mostrados en el Esquema de Reacción S-1A son ejemplos ilustrativos adicionales de la generación de un α-hidroxiéster, tal como el α-hidroxiéster S23. La referencia a los compuestos de fórmula S23 implica la referencia a cualquiera de las estructuras como se muestran en el Esquema de Reacción S-1A, en donde el grupo hidroxilo mostrado de manera explícita en el mismo, está protegido y las estructuras tales como la mostrada en el Esquema de Reacción S-1A en donde el grupo hidroxilo no está protegido. La protección/desprotección involucrada en la elección de cualquiera de las estructuras S23 puede hacerse con la experiencia ordinaria en esta tecnología sintética y a la luz de las enseñanzas proporcionadas en la presente. La alquilación de los análogos de ácido mandélico (tales como cualquiera de las estructuras S1 y S2 a la luz de

las notas con respecto a estas estructuras, dadas en el contexto del Esquema de Reacción S-1), con un agente alquilante de fórmula S21, en donde Z es como se definió para la fórmula (III) o puede tomarse junto con OP" para formar un acetal cíclico, genera compuestos de fórmula S22 y P" es de manera preferida, un grupo protector lábil de ácido. Las condiciones preferidas para los pasos de alquilación, de desprotección del grupo P protector y de deshidratación, son como se describieron para el Esquema de Reacción S-1. Y' es un alquilo de $C_{1-4}$. Y' en S23 se introduce a través del paso de desprotección o en donde el paso de desprotección proporciona el ácido correspondiente de S23, se forma un éster de S23 en un paso posterior. Los ejemplos de las modalidades de los grupos P, P' y P" en los Esquemas de Reacción S-1, S-1A y S-2 incluyen los grupos protectores de hidroxilo y de ácido proporcionados en la presente. Después del paso de deshidratación, los intermediarios resultantes pueden tratarse in situ o durante el tratamiento con ácido, tal como HCl 1N, si en necesario, para liberar un aldehído o alcohol libre, y fomentar la ciclización con el éster $-CO_2Y$ para generar los butenólidos de fórmula S24/(III). Los ejemplos ilustrativos, aunque no limitantes, de tales enseñanzas se proporcionan por el Esquema de Reacción S-1A, y por los Ejemplos 619 y 622.

La invención también abarca métodos para hacer un compuesto de fórmula (I), ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende: proporcionar un

compuesto de α-hidroxiéster de fórmula S13, y tratar el compuesto de fórmula S13 con un agente deshidratante.

**ESQUEMA DE REACCION S-2**




Refiriéndose al Esquema de Reacción S-2, hay las siguientes notas y adiciones. Los pasos de protección, formación del derivado acetilénico, acoplamiento, condensación y desprotección mostrados en el Esquema de Reacción S-2 son ejemplos ilustrativos adicionales de la generación de un α-hidroxiéster, tal como el α-hidroxiéster S13. Se entiende que las estructuras dadas a través de esta especificación con referencia explícita a al menos un grupo de protección, se refieren a cualquiera de tales

estructuras con todos los grupos protectores presentes, con algunos de los grupos protectores presentes y con ninguno de los grupos protectores presentes. Por ejemplo, la referencia a la estructura S8 se refiere a cualquiera de: la estructura mostrada de manera explícita en el Esquema de Reacción S-2, tal estructura con el grupo P presente y el grupo P' no presente (OH no protegido), tal estructura con el grupo P' presente y el grupo P no presente (OH no protegido) y tal estructura sin P o P' presentes (ambos grupos OH no protegidos). Por lo tanto, aunque las estructuras S7 y S8 se proporcionan de manera explícita en el Esquema de Reacción S-2, la referencia a S7 (o a S8) se entiende que se refiere a cualquier forma de S7 o S8 que sea relevante en el contexto específico. La protección/desprotección con tales grupos y la elección de cualquier forma de protección que puede darse para un paso de reacción específico, son cuestiones dentro de la experiencia ordinaria en esta tecnología sintética a la luz de las enseñanzas proporcionadas en al presente. La química descrita en el Esquema de Reacción S-1 también puede utilizarse para formar compuestos de fórmula (I'), en donde las reacciones adicionales mostradas anteriormente se utilizan para formar el anillo de pirazol deseado. Se entenderá que alguien con experiencia en la técnica será capaz de implementar las enseñanzas contenidas en la presente para suplementar los Esquemas de Reacción S-1, S-2 y T para hacer los compuestos de fórmula (I') o (I). Los ejemplos ilustrativos, aunque no limitantes de tales enseñanzas son las enseñanzas proporcionadas en el contexto de los Esquemas de Reacción descritos anteriormente.

La alquilación del derivado protegido de ácido mandélico S8 se obtiene utilizando los métodos mostrados en el Esquema de Reacción S-1. La alquilación de S8 involucra el tratamiento con una base tal como n-BuLi, LDA; LiHMDS o NaH, seguido por la reacción con un derivado de propargilo apropiado S9, en donde X' es bromo, cloro, yodo, tosilato o lo similar (o bromuro de propargilo protegido con TMS, como se muestra en el Esquema de Reacción L) para formar el producto S10. $R^{6'}$ en S13 se introduce a través del paso de desprotección o, en donde el paso de desprotección proporciona el ácido correspondiente de S13, un éster de S13 se forma en un paso posterior.

El hidroxiéster protegido S11 se obtiene acoplando un derivado de ácido activado sustituido de manera adecuada S15 con el producto de la adición S10. HAL en el compuesto S15 es un grupo halo, de manera más preferida Cl o Br, y de manera más preferida Cl. De manera alterna, HAL puede elegirse para formar una amida activada de manera adecuada, tal como una amida de Weinreb, en donde HAL es –N(OMe)Me. Este acoplamiento se realiza en algunas modalidades de esta invención mediante una reacción de Sonogashira. En otras modalidades, el anión alquinilo puede formarse mediante el tratamiento con una base adecuada tal como n-BuLi o NaO, y el anión resultante se hace reaccionar con la amida de Weinreb correspondiente de S15, por ejemplo, en donde HAL es –N(OMe)Me, para formar S11. Los reactivos iniciales para las reacciones de alquilación y de formación de un haluro ácido están fácilmente disponibles o pueden

prepararse de acuerdo con las metodologías dentro de la experiencia ordinaria en la técnica.

Las condiciones de reacción de Sonogashira y las catálisis se describen en la presente, en por ejemplo, el contexto del Esquema de Reacción P.

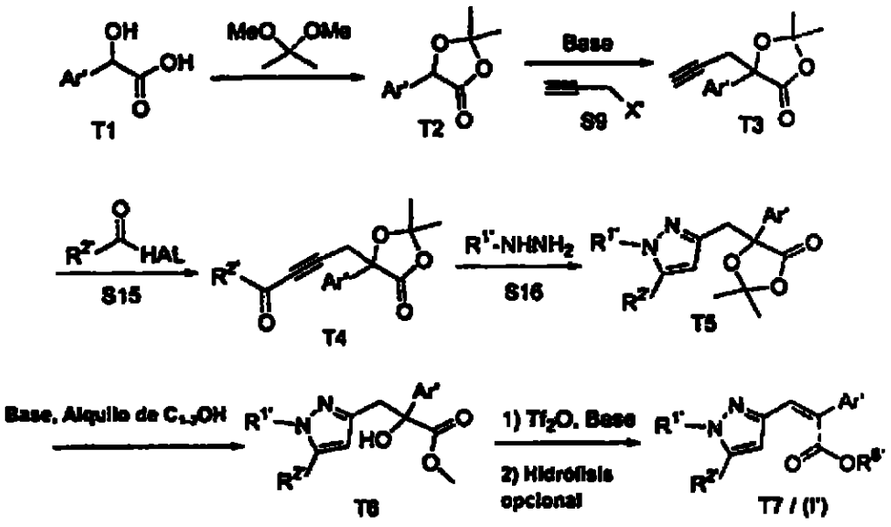
La regioselectividad con respecto a la estructura de pirazol en S12 se logra mediante una reacción de condensación que involucra el compuesto S11 y una hidracina sustituida de manera adecuada S16, en donde $R^{1'}$ se define como se describió en la presente. Véase, por ejemplo, la descripción del control regioselectivo en el contexto del Esquema de Reacción P. En algunas modalidades, S16 es una hidracina sustituida de manera adecuada en otra forma distinta a la de la base libre, referida en la presente como una forma de base no libre, en la cual la hidracina está en la presencia de un ácido, formando así las combinaciones que estos dos componentes forman cuando están presentes en el mismo medio. Un ejemplo de tales modalidades es el clorhidrato de hidracina sustituido de manera adecuada. En otras modalidades, S16 es una hidracina sustituida de manera adecuada en forma de base libre. S16 es de manera preferida, una hidracina sustituida de manera adecuada en forma de base no libre en las modalidades del procedimiento mostrado en el Esquema de Reacción S-2. El sustituyente $R^{1'}$ en S16 es como se definió anteriormente, y se elige de acuerdo con el tipo de sustitución deseado en el producto S12. De manera alterna, si se utiliza una hidracina (en donde $R^{1'}$ es hidrógeno), un paso de alquilación posterior

después de la formación del pirazol permite el acceso a los pirazoles alquilados N-1 o N-2, utilizando los métodos conocidos por alguien con experiencia en la técnica. La deshidratación de S13 y la hidrólisis opcional se realizan como se describe en el contexto de los Esquemas de Reacción S-1, S-1A y S2, y los símbolos de los sustituyentes se definen como para el compuesto (I').

La estructura marcada "S14/(I')" indica que S14 representa como se muestra, una estructura que cae dentro de la clase de estructuras proporcionadas por la fórmula (I') y de manera análoga para la marca "SS14/(I')".

En una modalidad particular, esta invención también abarca métodos para hacer un compuesto de fórmula (I'), ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster de fórmula T6, y tratar el compuesto de fórmula T6 con un agente deshidratante.

## ESQUEMA DE REACCION T

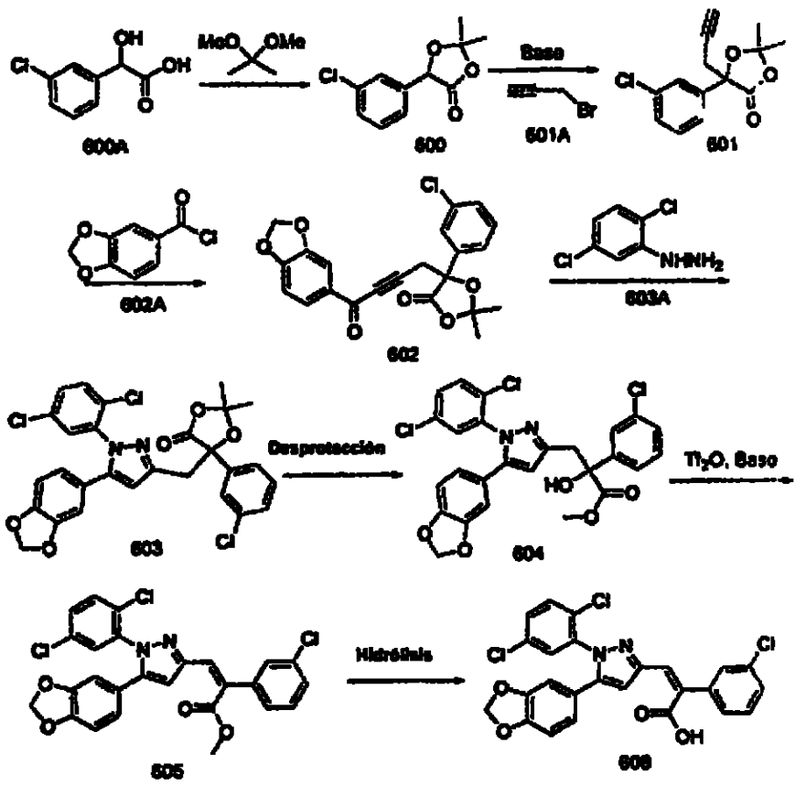



Una modalidad más específica de una secuencia de reacción que incluye la deshidratación estereoespecífica de un α-hidroxiéster se muestra en el Esquema de Reacción T, en donde los sustituyentes y las condiciones de reacción se definen como anteriormente para el Esquema de Reacción S-2. Los pasos que se muestran en el Esquema de Reacción T que conducen a la formación de T6 son ejemplos ilustrativos adicionales de la generación de un α-hidroxiéster, tal como el α-hidroxiéster T6. Como se indicó anteriormente, los ácidos T7, o los ésteres α, β no saturados correspondientes, pueden procesarse en los compuestos de fórmula (I') o fórmula (I), utilizando los procedimientos enseñados en la presente. Los símbolos de los sustituyentes en este Esquema de Reacción se definen como en los Esquemas de Reacción anteriores, en donde los mismos símbolos también se utilizan. La estructura marcada como "T7/(I')" indica que T7

represente, como se muestra, una estructura que cae dentro de la clase de estructuras proporcionadas por la fórmula (I').

En una modalidad más particular, esta invención también abarca métodos para hacer un compuesto de fórmula 606, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster de fórmula 604, y tratar el compuesto de fórmula 604 con un agente deshidratante.

**ESQUEMA DE REACCION T-1**



De acuerdo con el Esquema de Reacción T-1, el compuesto 606 puede prepararse utilizando los métodos de la invención, como se describen en los Esquemas de Reacción previos, y en los Ejemplos 600-606.

Las modalidades adicionales de esta invención incluyen métodos para hacer los compuestos de fórmula (II), ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describió anteriormente, que comprende además al menos una de las siguientes características:

el agente deshidratante es uno de anhídrido tríflico, anhídrido fluorosulfónico, cloruro de metansulfonilo y mezclas químicamente compatibles de los mismos; el agente deshidratante es anhídrido tríflico en la presencia de piridina; que comprende además una hidrólisis posterior al tratamiento con el agente deshidratante;

que comprende además obtener el compuesto de α-hidroxiéster de fórmula S5 alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula S2; en las modalidades más específicas, comprende además proteger el análogo de ácido mandélico antes de la alquilación, para formar un producto alquilado protegido, y desproteger el producto alquilado protegido para formar un compuesto de fórmula S5; en las modalidades aún más específicas, la alquilación comprende tratar el análogo de ácido mandélico de fórmula S2 con uno de n-BuLi, LDA, LiHMDS, NaH y mezclas químicamente compatibles de los mismos, y hacer reaccionar con un agente alquilante S3;

en donde los grupos sustituyentes se definen en cualquiera de las definiciones de los grupos sustituyentes para los compuestos de fórmula (II) dadas en la presente.

Las modalidades adicionales de esta invención incluyen métodos para hacer los compuestos de fórmula (III), ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describió anteriormente, que comprende además al menos una de las siguientes características:

el agente deshidratante es uno de anhídrido tríflico, anhídrido fluorosulfónico, cloruro de metansulfonilo y mezclas químicamente compatibles de los mismos; el agente deshidratante es anhídrido tríflico en la presencia de piridina; que comprende además obtener el compuesto de α-hidroxiéster de fórmula S23 alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula S2; en las modalidades más específicas, comprende además proteger el análogo de ácido mandélico antes de la alquilación, para formar un producto alquilado protegido, y desproteger el producto alquilado protegido para formar un compuesto de fórmula S23, en las modalidades aún más específicas, la alquilación comprende tratar el análogo de ácido mandélico de fórmula S2 con uno de n-BuLi, LDA, LiHMDS, NaH y mezclas químicamente compatibles de los mismos, y hacer reaccionar con un agente alquilante de fórmula S21;

en donde los grupos sustituyentes se definen en cualquiera de las definiciones de los grupos sustituyentes para los compuestos de fórmula (III) dadas en la presente.

Las modalidades adicionales de esta invención incluyen métodos para hacer los compuestos de fórmula (I'), ésteres, enantiómeros. diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describió anteriormente, que comprende además al menos una de las siguientes características:

el agente deshidratante es uno de anhídrido tríflico, anhídrido fluorosulfónico, cloruro de metansulfonilo y mezclas químicamente compatibles de los mismos; el agente deshidratante es anhídrido tríflico en la presencia de piridina; que comprende además una hidrólisis posterior al tratamiento con el agente deshidratante;

que comprende además obtener el compuesto de α-hidroxiéster de fórmula S8 alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula S7 con un haluro acetilénico S9 para formar un compuesto de adición acetilénico S10. en las modalidades más específicas, comprende además acoplar el compuesto de adición con un compuesto de fórmula S15 para formar un compuesto de adición de fórmula S11; en las modalidades aún más específicas, comprende además condensar el compuesto de fórmula S11 con una hidracina sustituida de manera adecuada S16 para formar un derivado de pirazol;

en las modalidades aún más específicas, comprende además la deshidratación del derivado de pirazol para formar un éster de un compuesto de fórmula S14 y en las modalidades aún más específicas, comprende además hidrolizar el éster del compuesto de fórmula S14 para obtener el compuesto de fórmula S14;

en donde los grupos sustituyentes se definen en cualquiera de las definiciones de los grupos sustituyentes para los compuestos de fórmula (I') dadas en la presente.

Las modalidades adicionales de esta invención incluyen métodos para hacer los compuestos de fórmula (I'), ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se describió anteriormente, que comprende además al menos una de las siguientes características:

comprende además obtener el compuesto de α-hidroxiéster de fórmula T6 alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula T2 con un haluro acetilénico S9 para formar un compuesto de adición acetilénico T3, en las modalidades más específicas, comprende además acoplar el compuesto de adición T3 con un compuesto de fórmula S15 para formar un compuesto de adición de fórmula T4; en las modalidades aún más específicas, comprende además condensar el compuesto de fórmula T4 con una hidracina sustituida de manera adecuada S16 para formar un derivado de pirazol de fórmula T5; que comprende además desproteger el derivado de pirazol de fórmula T5;

en las modalidades aún más específicas, comprende además la deshidratación del derivado de pirazol de fórmula T6 para formar un éster de un compuesto de fórmula T7 y en las modalidades aún más específicas, comprende además hidrolizar el éster del compuesto de fórmula T7 para obtener el compuesto de fórmula T7;

en donde los grupos sustituyentes se definen en cualquiera de las definiciones de los grupos sustituyentes para los compuestos de fórmula (I') dadas en la presente.

Las modalidades adicionales de esta invención incluyen métodos para hacer los compuestos de fórmula 606, ésteres, enantiómeros, diastereómeros, racémicos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. como se describió anteriormente, que comprende además al menos una de las siguientes características:

comprende además obtener el compuesto de α-hidroxiéster de fórmula 606 alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula 600 con un bromuro de propargilo para formar un compuesto de adición acetilénico de fórmula 601, en las modalidades más específicas, comprende además acoplar el compuesto de adición 601 con un compuesto de fórmula 602A para formar un compuesto de adición de fórmula 602; en las modalidades aún más específicas, comprende además condensar el compuesto de fórmula 602 con una hidracina 603A para formar un derivado de pirazol de fórmula 603; que comprende además desproteger el derivado de pirazol de fórmula 603;

en las modalidades aún más específicas, comprende además la deshidratación del derivado de pirazol de fórmula 604 para formar un éster de un compuesto de fórmula 605 y en las modalidades aún más específicas, comprende además hidrolizar el éster del compuesto de fórmula 605 para obtener el compuesto de fórmula 606.

Alguien con experiencia en la técnica reconocerá que los compuestos de fórmula (I') obtenidos de acuerdo con cualquiera de los Esquemas de Reacción S-2, T y T-1 son un subconjunto de compuestos de fórmula (I), en donde n es 0 y $R^5$ es –COOH o –COOalquilo de $C_{1-3}$. Además, los compuestos de fórmula (I') pueden transformarse adicionalmente, para obtener los compuestos correspondientes de fórmula (I), saturando el enlace α, β no saturado en los compuestos de fórmula (I'). Por ejemplo, tal saturación puede lograrse mediante hidrogenación. En otras modalidades ilustrativas, tal saturación puede lograrse con un agente reductor, como se muestra en el Esquema de Reacción H. De manera alterna, los compuestos de fórmula (I') o sus contrapartes saturadas pueden homologarse o de otra manera transformarse de acuerdo con los métodos mostrados en los Esquemas de Reacción B, C, D, I, K (paso de acoplamiento peptídico), L, P (formación del éster e hidrólisis selectiva) o Q (resolución enzimática), para obtener los compuestos de fórmula (I).

La elección de los más adecuados de los Esquemas de Reacción descritos en la presente, o de cualquier combinación de los mismos, puede hacerse a la luz de las enseñanzas proporcionadas en al presente, y la

forma del producto deseado final (I), (I'), (II) o (III). Por ejemplo, las modalidades del Esquema de Reacción P se prefieren para un compuesto con sustituyentes Ar y H en el centro estereogénico, tal como el compuesto del título en el Ejemplo 4. Como una ilustración adicional, las modalidades del Esquema de Reacción Q son más adecuadas para compuestos con Ar y otro sustituyentes diferente de H en el centro estereogénico, tal como el compuesto del título en el Ejemplo 76. Las modalidades de los Esquemas de Reacción S-1, S-2 y T son más preferidas cuando el producto final en un compuesto α, β no saturado, de fórmula (II) o (I').

Los procedimientos de acuerdo con la presente invención incluyen modalidades en las cuales las restricciones regioselectivas y/o estéreoselectivas se eliminan. Por ejemplo, las reacciones regioselectivas que involucran una base inorgánica, una hidracina sustituida y una cetona acetilénica en un medio de reacción que son referidas anteriormente como que involucran una cetona quiral acetilénica para formar un derivado quiral de pirazol, también pueden realizarse en algunas modalidades con una cetona acetilénica que no tiene quiralidad para formar un derivado de pirazol que no tiene quiralidad. Por ejemplo, el compuesto del título en el Ejemplo 75, ilustra una modalidad del compuesto (I), en la cual la quiralidad de un solo centro estereogénico no es relevante, debido a que no tiene un solo centro estereogénico. Además, cuando se desea un compuesto quiral final sin preocupaciones de la regioselectividad, los pasos sintéticos estéreoselectivos

mostrados aquí pueden combinarse con los pasos sintéticos no regioselectivos o de baja regioselectividad, también mostrados aquí.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas involucradas. Además, los compuestos de la invención pueden modificarse utilizando grupos protectores; tales compuestos, precursores o profármacos, están también dentro del alcance de la invención. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como aquéllos descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry", ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3a ed., John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente, utilizando los métodos conocidos en la técnica.

Grupos Protectores de Hidroxilo

La protección para el grupo hidroxilo incluye éteres de metilo, éteres de metilo sustituidos, éteres de etilo sustituidos, éteres de bencilo sustituidos y éteres de sililo.

Eteres de metilo sustituidos. Los ejemplos de los éteres de metilo sustituidos incluyen metioximetilo, metiltiometilo, t-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo,

siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, tetrahidropiranilo, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo.

Eteres de etilo sustituidos. Los ejemplos de éteres de etilo sustituidos incluyen 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo y bencilo.

Eteres de bencilo sustituidos. Los ejemplos de éteres de bencilo sustituidos incluyen p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2- y 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobenzhidrilo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxi)fenildifenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-ilmetil)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo y S,S-dióxido de benzisotiazolilo.

Eteres de sililo. Los ejemplos de éteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilthexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo y t-butilmetoxifenilsililo.

Esteres. Además de los éteres, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éster. Los ejemplos de ésteres incluyen formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, p-P-fenilacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato, pivaloato, adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato).

Carbonatos. Los ejemplos de carbonatos incluyen metilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, 2-(trifenilfosfonio)etilo, isobutilo, vinilo, alilo, p-nitrofenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, 4-etoxi-1-naftilo y ditiocarbonato de metilo.

Escisión asistida. Los ejemplos de escisión asistida incluyen 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencensulfonato, carbonato de 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato y 2-(metiltiometoximetil)benzoato.

Esteres misceláneos. Los ejemplos de ésteres misceláneos incluyen 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenoato (tigloato), o-(metoxicarbonil)benzoato, p-P-benzoato, α-naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo y 2,4-dinitrofenilsulfenato.

Sulfonatos. Los ejemplos de sulfonatos incluyen sulfato, metansulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato.

Protección para 1,2- y 1,3-dioles

Acetales y cetales cíclicos. Los ejemplos de acetales y cetales cíclicos incluyen metileno, etilideno, 1-t-butiletilideno, 1-feniletilideno, (4-metoxifenil)etilideno, 2,2,2-tricloroetilideno, acetónido (isopropilideno), ciclopentilideno, ciclohexilideno, cicloheptilideno, bencilideno, p-metoxibencilideno, 2,4-dimetoxibencilideno, 3,4-dimetoxibencilideno y 2-nitrobencilideno.

Ortoésteres cíclicos. Los ejemplos de ortoésteres cíclicos incluyen metoximetileno, etoximetileno, dimetoximetileno, 1-metoxietilideno, 1-etoxietilideno, 1,2-dimetoxietilideno, α-metoxibencilideno, derivado de 1-(N,N-dimetilamino)etilideno, derivado de α-(N,N-dimetilamino)bencilideno y 2-oxaciclopentilideno.

Derivados de sililo. Los ejemplos de derivados de sililo incluyen el grupo di-t-butilsilileno y el derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

Grupos Protectores de Amino

La protección para los grupos amino incluyen los carbamatos, amidas y los grupos protectores -NH especiales.

Carbamatos. Los ejemplos de carbamatos incluyen carbamatos de metilo y etilo, carbamatos de etilo sustituidos, carbamatos para escisión asistida, carbamatos para escisión fotolítica, derivados del tipo urea y carbamatos misceláneos. Los ejemplos de carbamatos de metilo y etilo incluyen metilo y etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo y 4-metoxifenacilo.

Etilo sustituido. Los ejemplos de carbamatos de etilo sustituidos incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo, 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'- y 4'-piridil)etilo, 2-(N,N-diciclohexilcarboxamido)etilo, t-butilo, 1-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinamilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfinilbencilo, 9-antrilmetilo y difenilmetilo.

Escisión asistida. Los ejemplos de escisión asistida incluyen 2-metiltioetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-(p-toluensulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 2-trifenilfosfonioisopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, m-cloro-p-aciloxibencilo, p-(dihidroxiboril)bencilo, 5-benzisoxazolilmetilo y 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo.

Escisión fotolítica. Los ejemplos de escisión fotolítica incluyen m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo y fenil(o-nitrofenil)metilo.

Derivados del tipo urea. Los ejemplos de derivados del tipo urea incluyen derivado de fenotiacinil-(10)-carbonilo, N'-p-toluensulfonilaminocarbonilo y N'-fenilaminotiocarbonilo.

Carbamatos misceláneos. Los ejemplos de carbamatos misceláneos incluyen t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, p-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, p-deciloxibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodoetilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4-piridil)etilo, fenilo, p-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-tri-t-butilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo y 2,4,6-trimetilbencilo.

Amidas. Los ejemplos de amidas incluyen N-formilo, N-acetilo, N-cloroacetilo, N-tricloroacetilo, N-trifluoroacetilo, N-fenilacetilo, N-3-fenilpropionilo, N-picolinoilo, N-3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, N-benzoilo, N-p-fenilbenzoilo.

Escisión asistida. N-o-nitrofenilacetilo, N-o-nitrofenoxiacetilo, N-acetoacetilo, (N'-ditiobenciloxicarbonilamino)acetilo, N-3-(p-hidroxifenil)propionilo, N-3-(o-nitrofenil)propionilo, N-2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propionilo, N-2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propionilo, N-4-clorobutirilo, N-3-metil-3-nitrobutirilo, N-o-nitrocinamoilo, derivado de N-acetilmetionina, N-o-nitrobenzoilo, N-o-(benzoiloximetil)benzoilo y 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona.

Derivados cíclicos de imida. N-ftalimida, N-ditiasuccinoilo, N-2,3-difenilmaleoilo, N-2,5-dimetilpirrolilo, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano, 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en la posición 5, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en la posición 5 y 3,5-dinitro-4-piridonilo sustituido en la posición 1.

Grupos Protectores -NH Especiales

Los ejemplos de los grupos protectores NH especiales incluyen:

N-alquil y N-aril aminas. N-metilo, N-alilo, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, N-3-acetoxipropilo, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirrolin-3-ilo), sales de amonio cuaternario, N-bencilo, N-4-metoxibencilo, N-di(4-metoxifenil)metilo, N-5-dibenzosuberilo, N-trifenilmetilo, N-(4-

metoxifenil)difenilmetilo, N-9-fenilfluorenilo, N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetileno, N-ferrocenilmetilo y N'-óxido de N-2-picolilamina.

Derivados de imina. N-1,1-dimetiltiometileno, N-bencilideno, N-p-metoxibencilideno, N-difenilmetileno, N-[(2-piridil)mesitil]metileno y N-(N',N'-dimetilaminometileno).

Protección para el Grupo Carbonilo

Acetales y cetales acíclicos. Los ejemplos de acetales y cetales acíclicos incluyen dimetilo, bis(2,2,2-tricloroetilo), dibencilo, bis(2-nitrobencilo) y diacetilo.

Acetales y cetales cíclicos. Los ejemplos de acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-dioxanos, 5-metilen-1,3-dioxano, 5,5-dibromo-1,3-dioxano, 5-(2-piridil)-1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos, 4-bromometil-1,3-dioxolano, 4-(3-butenil)-1,3-dioxolano, 4-fenil-1,3-dioxolano, 4-(2-nitrofenil)-1,3-dioxolano, 4,5-dimetoximetil-1,3-dioxolano, O,O'-fenilendioxi y 1,5-dihidro-3H-2,4-benzodioxepina.

Ditio acetales y cetales acíclicos. Los ejemplos de ditio acetales y cetales acíclicos incluyen S,S'-dimetilo, S,S'-dietilo, S,S'-dipropilo, S,S'-dibutilo, S,S'-dipentilo, S,S'-difenilo, S,S'-dibencilo y S,S'-diacetilo.

Ditio acetales y cetales cíclicos. Los ejemplos de ditio acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-ditiano, 1,3-ditiolano y 1,5-dihidro-3H-2,4-benzoditiepina.

Monotio acetales y cetales acíclicos. Los ejemplos de monotio acetales y cetales acíclicos incluyen O-trimetilsilil-S-alquilo, O-metil-S-alquilo o S-fenilo y O-metil-S-2-(metiltio)etilo.

Monotio acetales y cetales cíclicos. Los ejemplos de monotio acetales y cetales cíclicos incluyen 1,3-oxatiolanos.

Derivados Misceláneos

Cianohidrinas o-sustituidas. Los ejemplos de cianohidrinas O-sustituidas incluyen O-acetilo, O-trimetilsililo, O-1-etoxietilo y O-tetrahidropiranilo.

Hidrazonas sustituidas. Los ejemplos de hidrazonas sustituidas incluyen N,N-dimetilo y 2,4-dinitrofenilo.

Derivados de oxima. Los ejemplos de derivados de oxima incluyen O-metilo, O-bencilo y O-feniltiometilo.

Iminas

Derivados sustituidos de metileno, derivados cíclicos. Los ejemplos de derivados sustituidos y cíclicos de metileno incluyen oxazolidinas, 1-metil-2-(1'-hidroxialquil)imidazoles, N,N'-dimetilimidazolidinas, 2,3-dihidro-1,3-benzotiazoles, aductos de dietilamina y complejo de bis(2,6-di-t-butil-4-metilfenóxido) de metilaluminio (MAD).

Monoprotección de los Compuestos de Carbonilo

Protección selectiva de α- y β-dicetonas. Los ejemplos de protección selectiva de α- y β-dicetonas incluyen enaminas, acetatos de enol, éteres de enol, metilo, etilo, i-butilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-metil-1,3-dioxolanilo, pirrolidinilo, bencilo, S-butilo, y trimetilsililo.

Cetales cíclicos, monotio y ditio cetales. Los ejemplos de cetales cíclicos, monotio y ditio cetales incluyen derivados de bismetilendioxi y derivados de tetrametilbismetilendioxi.

Protección para el Grupo Carbonilo

Esteres

Esteres de metilo sustituidos. Los ejemplos de ésteres de metilo sustituidos incluyen 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltiometilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, fenacilo, p-bromofenacilo, α-metilfenacilo, p-metoxifenacilo, carboxamidometilo y N-ftalimidometilo.

Esteres de etilo sustituidos en la oosición 2. Los ejemplos de ésteres de etilo sustituidos en la posición 2 incluyen 2,2,2-tricloroetilo, 2-haloetilo, ω-cloroalquilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(p-toluensulfonil)etilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, 1-metil-1-feniletilo, t-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α-metilcinamilo, fenilo, p-(metilmercapto)fenilo y bencilo.

Esteres de bencilo sustituidos. Los ejemplos de ésteres de bencilo sustituidos incluyen trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 4-sulfobencilo, piperonilo, 4-picolilo y p-P-bencilo.

Esteres de sililo. Los ejemplos de ésteres de sililo incluyen trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo, i-propildimetilsililo, fenildimetilsililo y di-t-butilmetilsililo.

Esteres activados. Los ejemplos de ésteres activados incluyen los tioles.

Derivados misceláneos. Los ejemplos de derivados misceláneos incluyen oxazoles, 2-alquil-1,3-oxazolinas, 4-alquil-5-oxo-1,3-oxazolidinas, 5-alquil-4-oxo-1,3-dioxolanos, orto ésteres, el grupo fenilo y el complejo de pentaaminocobalto (III).

Esteres de estanilo. Los ejemplos de ésteres de estanilo incluyen el trietilstanilo y el tri-n-butilestanilo.

Amidas e Hidrazidas

Amidas. Los ejemplos de amidas incluyen N,N-dimetilo, pirrolidinilo, piperidinilo, 5,6-dihidrofenantridinilo, o-nitroanilidas, N-7-nitroindolilo, N-8-Nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y p-P-bencensulfonamidas.

Hidracinas. Los ejemplos de hidracidas incluyen N-fenilo y N,N'-diisopropilo.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en composiciones farmacéuticas para tratar pacientes (humanos y otros mamíferos) con trastornos que involucran la acción del receptor de la CCK-1. Puesto que los moduladores del receptor de la CCK-1 pueden dividirse en compuestos, los cuales son agonistas puros o parciales y los compuestos que son antagonistas. En donde el compuesto es un antagonista del receptor de la CCK-1, puede utilizarse para tratar el dolor, la dependencia a los fármacos, la ansiedad, ataque de pánico, esquizofrenia, trastorno pancreático, trastorno secretor, trastornos de la motilidad, enfermedad funcional de intestino, cólico biliar, anorexia y cáncer. En donde el compuesto es un agonista del receptor de la CCK-1, puede utilizarse en el tratamiento de la obesidad, la hipervigilia y los cálculos biliares.

La ruta preferida es la administración oral, sin embargo, los compuestos pueden administrarse mediante infusión intravenosa o administración tópica. Las dosis orales varían de aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg, diariamente, tomados en 1-4 dosis separadas. Algunos compuestos de la invención pueden dosificarse oralmente en el intervalo de aproximadamente 0.05 a aproximadamente 50 mg/kg diariamente, mientras que otros pueden dosificarse de 0.05 a aproximadamente 20 mg/kg diariamente. Las dosis para infusión pueden variar de aproximadamente 1.0 a $1.0 \times 10^4$ µg/kg/minuto de inhibidor, mezclado con un portador farmacéutico

durante un periodo que varía de varios minutos a varios días. Para la administración tópica, los compuestos de la presente invención I, pueden mezclarse con un portador farmacéutico a una concentración de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% de fármaco al vehículo.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse utilizando excipientes farmacéuticos y técnicas de mezclado convencionales. Las formas de dosificación oral pueden ser elíxires, jarabes, cápsulas, tabletas y lo similar. En donde el portador sólido típico es una sustancia inerte tal como lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, manitol y lo similar; y los excipientes orales líquidos típicos incluyen etanol, glicerol, agua y lo similar. Todos los excipientes pueden mezclarse conforme se necesite con desintegrantes, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes y lo similar, utilizando las técnicas convencionales conocidas por aquellos con experiencia en la técnica para preparar formas de dosificación. Las formas de dosificación parenteral pueden prepararse utilizando agua u otro portador estéril.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas aquí no son calificadas con el término "aproximadamente". Se entenderá que, si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en la presente pretende referirse al valor real dado, y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado, que sería inferido de manera razonable basándose en la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo las aproximaciones debidas a

las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado. Siempre que se de un rendimiento como un porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la cual se da el rendimiento, con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que podría obtenerse bajo las condiciones estequiométricas particulares.

## EJEMPLOS

El espectro de RMN se obtuvo en, ya sea, un espectrómetro Bruker modelo DPX400 (400 MHz) o DPX500 (500 MHz). El formato de los datos de $^1$H RMN a continuación es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia del tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, Integración).

El espectro de masa se obtuvo en un Agilent serie 1100 MSD, utilizando ionización por electrorrocío (ESI), ya sea en modo positivo o negativo, como se indica. La "masa calculada" para una fórmula molecular es la masa monoisotópica del compuesto.

Los tiempos de retención de la HPLC reportados ($R_t$) están en minutos, con los siguientes métodos:

Protocolo para la HPLC en Fase Inversa (Método A):

Instrumento: Agilent HPLC 1100;

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

Velocidad de flujo: 0.75 mL/minuto; $\lambda$ = 220 y 254 nm;

Gradiente (Acetonitrilo/Agua):

1) 0.0 minutos 1% de Acetonitrilo

2) 8.0 minutos 99% de Acetonitrilo

3) 12.0 minutos 99% de Acetonitrilo

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

Instrumento: Agilent HPLC 1100;

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

Velocidad de flujo: 1.5 mL/minuto; λ = 220 y 254 nm;

Gradiente (Acetonitrilo/Agua):

1) 0.0 minutos 85% de Acetonitrilo

2) 3.5 minutos 1.0% de Acetonitrilo

3) 5 minutos 1.0% de Acetonitrilo

Protocolo para la HPLC Quiral (Método C):

Instrumento: Agilent HPLC 1100;

Columna Quiral: Chiralpak AD, 4.6 x 250 mm;

Fabricante de la Columna: Chiral Technologies Inc.;

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

Velocidad de Flujo: 0.75 mL/minuto; λ = 220 y 254 nm

Protocolo para la Semipreparación. HPLC Quiral (Método D):

Instrumento: Agilent HPLC 1100;

Columna Quiral: Chiralpak AD, 20 x 250 mm;

Fabricante de la Columna: Chiral Technologies Inc.;

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

Velocidad de Flujo: 7 mL/minuto; $\lambda$ = 220 y 254 nm

HPLC en Fase Inversa (Método E):

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

Velocidad de flujo: 0.75 mL/minuto; $\lambda$ = 220 y 254 nm;

Gradiente (Acetonitrilo/Agua):

1) 8.0 minutos 1%-99% de Acetonitrilo

2) 10.0 minutos 99% de Acetonitrilo

HPLC Quiral (Método F):

Columna: Chiralcel AD 0.46 x 25 cm;

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

Velocidad de flujo: 1 mL/minuto; $\lambda$ = 220 y 254 nm

HPLC en Fase Inversa (Método G):

Columna: XTerra Prep MS C18, 5 μm, 19 x 50 mm;

Fase Móvil: Acetonitrilo/Agua con TFA al 0.1%;

Velocidad de flujo: 25 mL/minuto; $\lambda$ = 220 y 254 nm;

Gradiente:

1) 0.0 minutos 15% de Acetonitrilo

2) 13.0 minutos 99% de Acetonitrilo

3) 15.0 minutos 99% de Acetonitrilo

Protocolo para la HPLC en Fase Inversa (Método H):

Fabricado por Agilent HPLC 1100;

Columna: Chromolith SpeedROD, 4.6 x 50 mm;

Fase Móvil: Acetonitrilo/Agua con TFA al 0.1%;

Velocidad de flujo: 5 mL/minuto; $\lambda$ = 220 y 254 nm;

Gradiente (Acetonitrilo/Agua):

1) 0.0 minutos 85% de Acetonitrilo

2) 2.0 minutos 1.0% de Acetonitrilo

3) 2.5 minutos 1.0% de Acetonitrilo

Protocolo para la HPLC en Fase Inversa (Método I):

Fabricado por Agilent HPLC 1100;

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

Fase Móvil: Acetonitrilo/Agua con $NH_4OH$ 10 mM;

Velocidad de flujo: 1 mL/minuto; $\lambda$ = 220 y 254 nm;

Gradiente (Acetonitrilo/Agua):

1) 0.0 minutos 1% de Acetonitrilo

2) 7.0 minutos 99% de Acetonitrilo

3) 10.0 minutos 99% de Acetonitrilo

HPLC Método J; (Quiral)

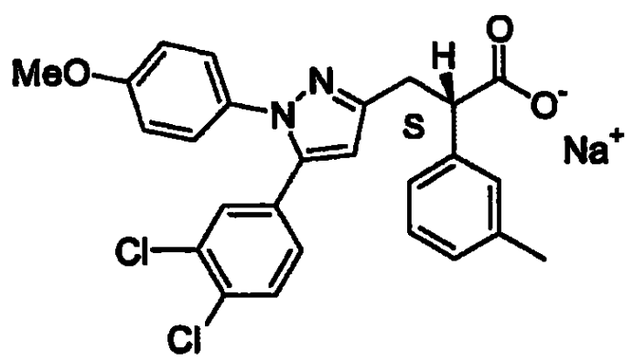
Columna Chiralcel AD .46 cm x 25 cm

Velocidad de flujo: 1 mL/minuto; λ = 220 nm y 254 nm

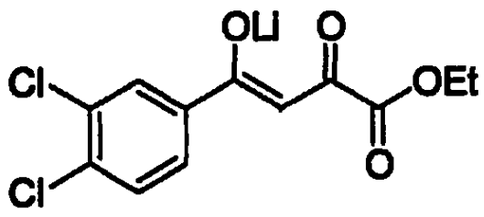
Solvente: 60/40 de EtOH/Hexano

Condiciones del gradiente: Isocrático

**EJEMPLO 1**

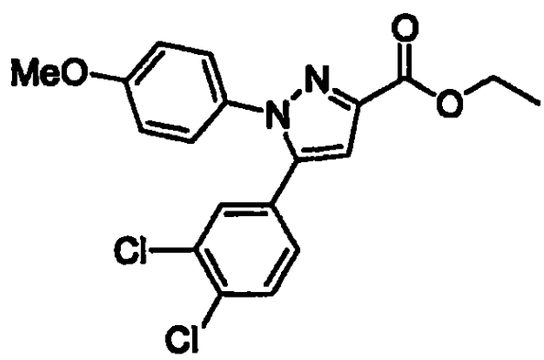


**3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionato (S)-sódico**



A. Ester etílico del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-but-3-enoico de litio

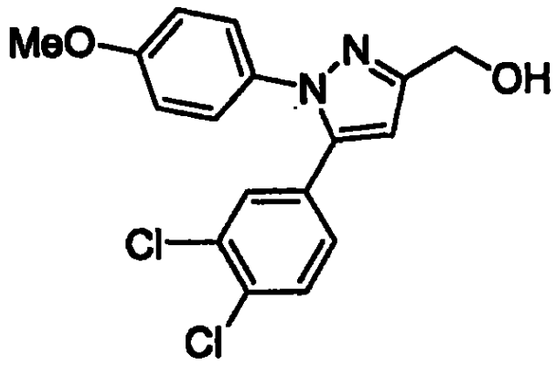
En un matraz de fondo redondo de 1 L, se concentró bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (THF) (265 mL, 0.265 moles) bajo presión reducida a un sólido utilizando un evaporador giratorio a 25-30°C. Se agregó éter dietílico anhidro (200 mL), y esta suspensión agitada de LHMDS en éter dietílico se enfrió a -78°C bajo $N_2$. Se agregó lentamente 3,4-dicloracetofenona (50.0 g, 0.265 moles) en éter dietílico (200 mL) a la mezcla de reacción durante 15 minutos. La mezcla se dejó agitar durante 60 minutos, y a continuación se le agregó oxalato de dietilo (36.0 mL, 0.265 moles) en éter dietílico (75 mL) durante 20 minutos. Después de 90 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente (ta), y se agitó durante la noche. Los sólidos amarillos claros se filtraron, se lavaron con éter dietílico y se secaron a vacío para proporcionar 78.4 g de éster etílico del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxi-2-oxo-but-3-enoico de litio como un sólido blanco. Este material se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.




B. Ester etílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

Una suspensión agitada de éster etílico del ácido 4-(3,4-diclorofenil)-4-hidroxl-2-oxo-but-3-enoico de litio (90.7 g, 0.307 moles) y clorhidrato de 4-metoxifenil hidracina (54.0 g, 0.309 moles) en EtOH (600 mL), se calentó a 55ºC durante 5 horas, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por HPLC mostró una mezcla 4:1 del éster etílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico y éster etílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico. Los sólidos precipitados se filtraron y lavaron con EtOH. Los sólidos se recristalizaron con $CH_3CN$/MeOH 1:1 para recuperar 9.0 g del producto menor del éster etílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-2-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico. La cristalización se repitió varias veces para recuperar 71.0 g del producto principal del éster etílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico. El filtrado crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo (EtOAc) 4:1), para recuperar otros 17.6 g del éster etílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico para un rendimiento total combinado del 74%. HPLC: $R_t$ = 10.57 (Método E). MS (ES+): masa calculada para $C_{19}H_{18}Cl_2N_2O_3$, 391.25; m/z encontrada 392.3 $[M+H]^+$.

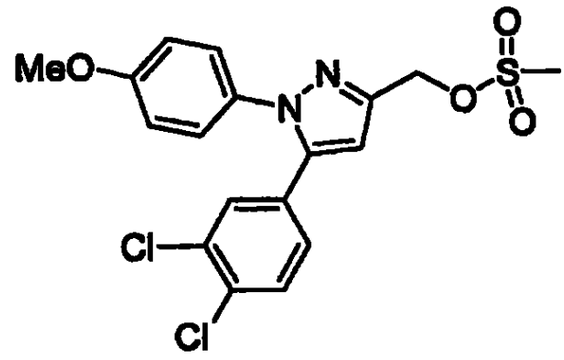
$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 4.45 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.42 (c, J = 7.1 Hz, 3H).




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

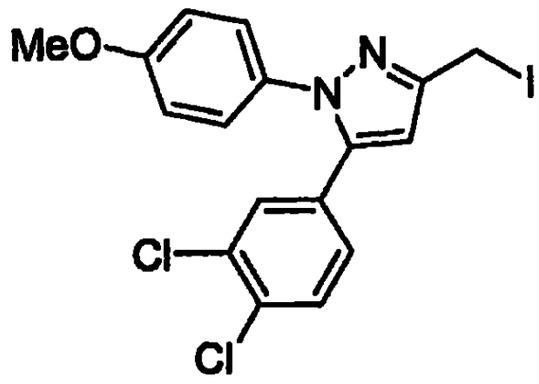
A una solución agitada del éster etílico del ácido 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (55.7 g, 0.140 moles) en THF (150 mL) a -78°C bajo $N_2$, se le agregó lentamente una solución del hidruro de diisobutilaluminio 1.0 M (DIBAL-H) (350 mL, 0.35 moles) durante 45 minutos. La solución se dejó agitar durante 20 minutos, a continuación se calentó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a continuación a 0°C, y se le agregó una solución saturada de tartrato de potasio y sodio (300 mL) y EtOAc (400 mL). La mezcla de suspensión se agitó durante la noche hasta que ambas capas se volvieron claras. La capa orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL), se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró. El producto crudo se secó bajo vacío para recuperar 46.8 g (96%) del compuesto del título. Este se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC: $R_t$ = 9.16 (Método E). MS (ES+): masa calculada para $C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$, 349.21; m/z encontrada 371.1 $[M+Na]^+$.

$^1$H RMN (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. Ester 5-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetílico del ácido metansulfónico

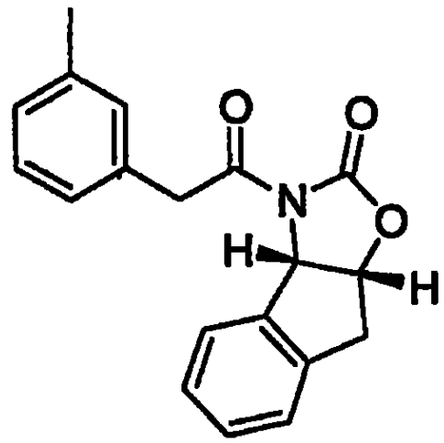
A una solución agitada de [5-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol (7.2 g, 0.021 moles) en THF (125 mL) y trietilamina (TEA) (4.6 mL, 0.033 moles), se le agregó cloruro de metansulfonilo (2.5 mL, 0.031 moles). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con $H_2O$ (75 mL), a continuación se lavó con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró hasta un aceite. Este mesilato de pirazol crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC: $R_t$ = 10.03 (Método E). MS (ES+): masa calculada para $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_4S$, 427.30; m/z encontrada 428.1 $[M+H]^+$.




E. 5-(3,4-Dicloro-fenil)-3-yodometil-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol

Una solución agitada de éster 5-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-ilmetílico del ácido metansulfónico (8.80 g, 0.0206 moles) y NaI (4.64 g, 0.0309 moles) en acetona (175 mL), se sometió a reflujo durante 90 minutos. La suspensión de reacción espesa se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con $H_2O$ (200 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL). La capa orgánica se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y concentró hasta un aceite oscuro. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano/EtOAc 85:15), para obtener 9.15 g (97%) del compuesto del título después de dos pasos. HPLC: $R_t$ = 11.03 (Método E). MS (ES+): masa calculada para $C_{17}H_{13}Cl_2IN_2O$, 459.10; m/z encontrada 460.9 $[M+H]^+$.

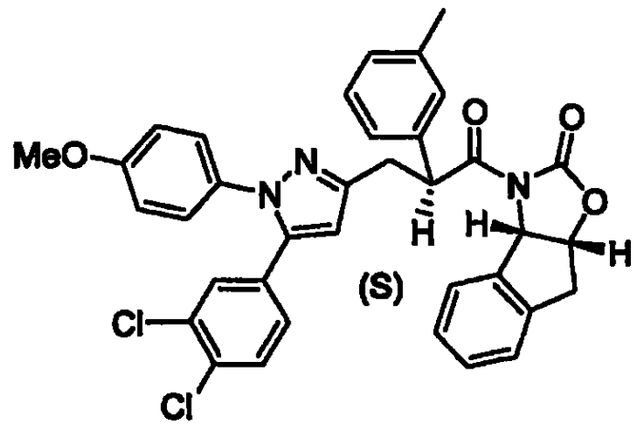
$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).



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

A una solución agitada de ácido m-tolilacético (8.57 g, 0.0571 moles), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (19.0 g, 0.0744 moles) y (3aS-cis)-(-)-3,3a,8,8a-tetrahidro-2H-indeno[1,2-d]-oxazol-2-ona (10.0 g, 0.0571 moles) en $CH_2Cl_2$ (130 mL), se le agregó TEA (18.0 mL, 0.129 moles) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 1.39 g, 0.0114 moles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se trató con hexano (130 mL). La suspensión resultante se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 3:2. El filtrado se concentró hasta un aceite, y se recristalizó en hexano caliente para recuperar 13 g (74%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: $R_t$ = 9.85 (Método E). MS. (ES+): masa calculada para $C_{19}H_{17}NO_3$, 307.36; m/z encontrada 330.2 $[M+Na]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

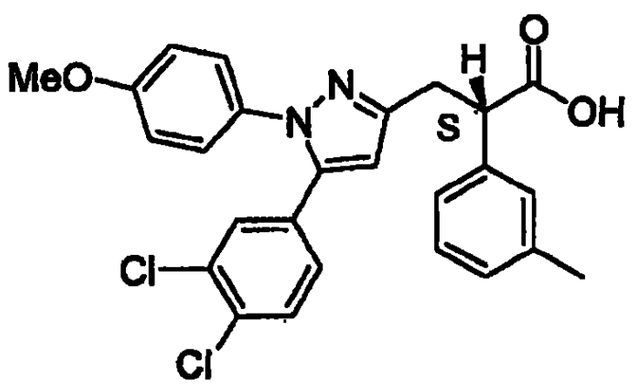



G. (2S,3aS,8aR)-3-[3-[5-(3,4-Diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionil]-3,3a,8,8a-tetrahidro-indeno[1,2-d]oxazol-2-ona

A una solución agitada de la (3aS,8aR)-3-(2-m-tolil-acetil)-3,3a,8,8a-tetrahidro-indeno[1,2-d]oxazol-2-ona (producto del Paso F, 12 g, 0.039 moles) en THF (100 mL), se le agregó 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano de sodio 1.0 M (NaHMDS) (41 mL, 0.041 moles) en THF a -78°C. La mezcla se agitó durante 45 minutos a -78°C, a continuación se trató con 5-(3,4-dicloro-fenil)-3-yodometil-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol (producto del Paso E, 18.4 g, 0.0405 moles) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se extinguió con $H_2O$ (100 mL) y se concentró a la mitad del volumen. La capa

acuosa se lavó con EtOAc (3 x 75 mL). La capa orgánica extraída se lavó con NaCl saturado, se secó durante $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró hasta un aceite. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, hexano/EtOAc 7:3), para obtener 20.7 g del compuesto del título (83%) como una espuma blanca. HPLC: $R_t$ = 11.38 (Método E). MS (ES+): masa calculada para $C_{36}H_{28}Cl_2N_3O_4$, 638.55; m/z encontrada 660.3 $[M+Na]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (c, 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 (amplio, s, 2H), 3.07 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).




H. Acido (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-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionil]-3,3a,8,8a-tetrahidro-

indeno[1,2-d]oxazol-2-ona (20.7 g, 0.0323 moles) en THF (230 mL) y $H_2O$ (45 mL) a 0°C, se le agregó $H_2O_2$ al 30% (15.0 mL, 0.147 moles), seguido por hidrato de LiOH (2.75 g, 0.0655 moles) en $H_2O$ (15 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 90 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y a continuación se extinguió con $Na_2SO_3$ 1.5 N (20 mL), manteniéndose a pH 9-10. La mezcla se concentró a 1/4 del volumen, a continuación se trató con $H_2O$ (200 mL) y se acidificó a pH 1-2, utilizando HCl 3 N. La capa acuosa se lavó con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$, se filtraron y concentraron a 1/4 del volumen. Los cristales sólidos que se desarrollaron durante la noche se filtraron y se lavaron con hexano/EtOAc 1:1 frío. El auxiliar quiral se recuperó en un rendimiento del 66% (3.72 g). El filtrado se purificó mediante cromatografía instantánea (hexano/EtOAc 7:3 con MeOH al 0.3%), para proporcionar 12.7 g (81.5%) del ácido (S)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico como un aceite anaranjado. HPLC: $R_t$ = 10.44 (Método E). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{22}Cl_2N_3$, 481.37; m/z encontrada 503.2 $[M+Na]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

I. 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionato de (S)-Sodio

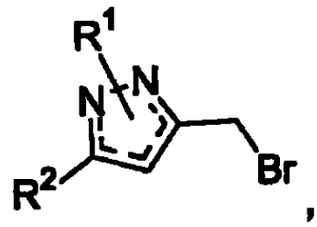
A una solución agitada de ácido (S)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (12.7 g, 0.0264 moles) en THF (125 mL), se le agregó NaOH acuoso (1.05 g, 0.0264 moles en $H_2O$, 10 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C, a continuación se concentró hasta un aceite bajo presión reducida utilizando un evaporador giratorio (25-30°C). El aceite se diluyó en THF (150 mL), se enfrió en un baño de hielo y se le agregó $CH_3CN$ (50 mL) hasta que se desarrolló un precipitado. La suspensión se agitó durante 2 horas, se filtró y se lavó con $CH_3CN$ para proporcionar 10.9 g (67%) del compuesto del título como un sólido blanco. HPLC: $R_t$ = 7.10 (Método F). HRMS: masa exacta de $[M+H]^+$ calculada para $C_{25}H_{22}Cl_2N_2O_3$, 481.1086; m/z encontrada, 481.1079. P. F. 295.5-297.5°C. Análisis calculado 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 $[\alpha]^2_{589}$ +58.8° (c = 0.1, EtOH).

$^1H$ RMN (400 MHz, $D_2O$); 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).

$^{13}C$ RMN (100 MHz. DMSO-$d_6$): 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, 126.1, 125.4, 124.5, 113.7, 107.0, 54.9, 54.5, 32.6, 20.6 ppm.

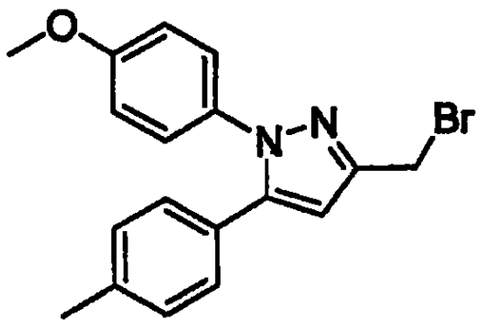
Método 1

Síntesis de los 3-Bromometil-1,5-diaril-1H-pirazoles (Bromuros de pirazol):



,

tales como:



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

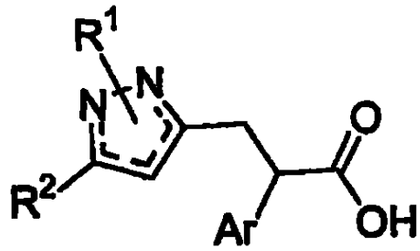
Se agregó gota a gota una solución de tribromuro de fósforo (9.31 g, 34.5 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (186 mL) a una solución agitada de [1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-metanol (7.80 g, 26.5 mmoles; preparada de manera análoga al procedimiento descrito en el Paso C del Ejemplo 1), en 50 mL de $CH_2Cl_2$ a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante unas 18 horas adicionales a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH al 40% con enfriamiento en un baño

de hielo. La capa orgánica se separó y se secó sobre $Na_2SO_4$, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2$), proporcionado 8.09 g (86%) de 3-bromometil-1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol. HPLC: $R_t$ = 10.38. (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{18}H_{17}BrN_2O$, 356.05; m/z encontrada 357.5 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 los ácidos 3-(1,5-diaril-1H-pirazol-3-il)-2-aril-propiónicos (A9):

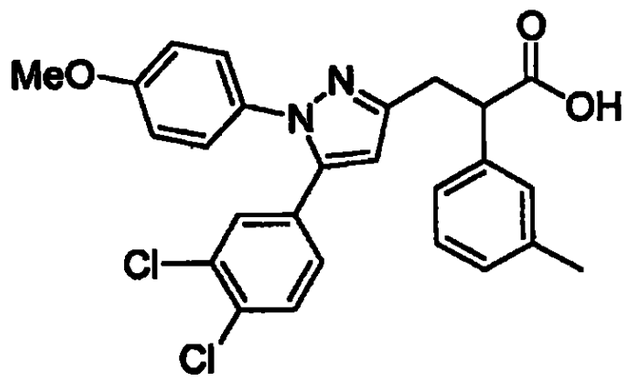



Esquema de Reacción A

En cada uno de ocho tubos de prueba de 10 mL, se suspendió NaH al 60% en aceite mineral (18 mg, 0.45 mmoles) en 5 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) a 0°C bajo $N_2$. A continuación, a cada uno de los tubos de prueba, se le agregó un éster del ácido fenil acético único (A10), y las mezclas de reacción se agitaron durante 1 hora. A continuación se

cargaron porciones iguales de la primera de tales mezclas en los seis pozos de la primera hilera de un bloque de Robbins de 48 pozos bajo $N_2$, y porciones iguales de la siguiente mezcla se cargaron en los seis pozos de la segunda hilera, y así sucesivamente, hasta que todas las ocho mezclas de reacción se habían distribuido, y todos los cuarenta y ocho pozos se habían cargado. A continuación, se cargaron 0.15 mmoles de uno de los seis diferentes bromuros de pirazol (A7, preparados de manera análoga al procedimiento descrito en Método 1) en 0.5 mL de DMF en cada uno de los ocho pozos de la primera de seis columnas ortogonales del bloque, y se cargaron 0.15 mmoles de un segundo bromuro de pirazol en 0.5 mL de DMF en cada uno de los ocho pozos de la segunda columna del bloque, y así sucesivamente, proporcionando una matriz de cuarenta y ocho mezclas de reacción únicas. Después, se agitó el bloque durante 18 horas a temperatura ambiente, se agregaron 0.3 mL de LiOH acuoso 2 M a cada uno de los pozos, y el bloque se agitó 18 horas adicionales a temperatura ambiente. Las soluciones se drenaron en los 48 pozos de una placa de recolección de microtitulación Beckman, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Cada residuo se disolvió en 1.5 mL de DMF, y se purificó en un sistema prep-HPLC Gilson 215 (Método G; recuperaciones de 12-34 mg para los productos, 16-44% de rendimiento, aislado de las sales de TFA).

**EJEMPLO 2**

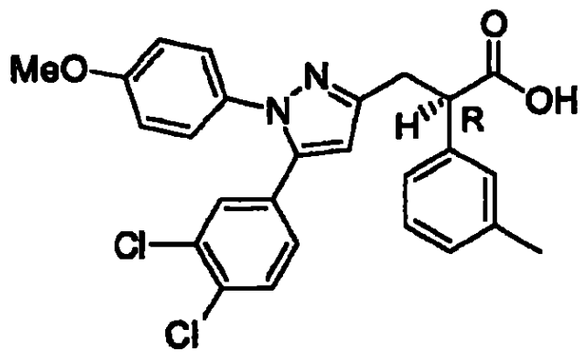



**Ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ =10.46 (Método A), $R_t$ = 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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**

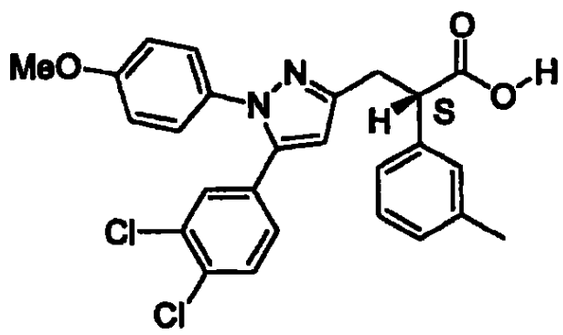



**Acido (R)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El racemato (Ejemplo 2), se preparó mediante el Método 2, y el compuesto del título se separó mediante HPLC semipreparativa (Método D). HPLC: $R_t$ = 10.44 (Método A), $R_t$ = 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 $[\alpha]^{20}_{589}$ - 91.0 (c = 0.1, EtOH).

$^1$H RMN (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 4**

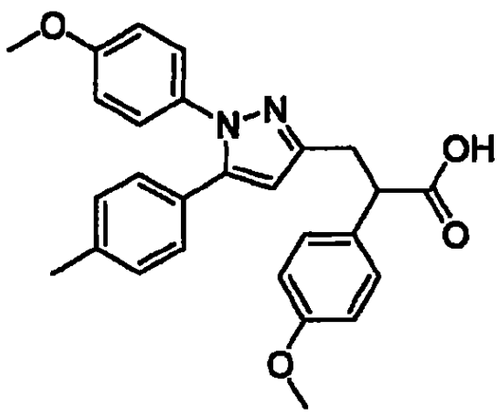


**Acido (S)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El racemato (Ejemplo 2), se preparó mediante el Método 2, y el compuesto del título se separó mediante HPLC semipreparativa (Método D). HPLC: $R_t$ = 10.44 (Método A), $R_t$ = 7.95 (Método C). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3$, 480.10; m/z encontrada 481.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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**

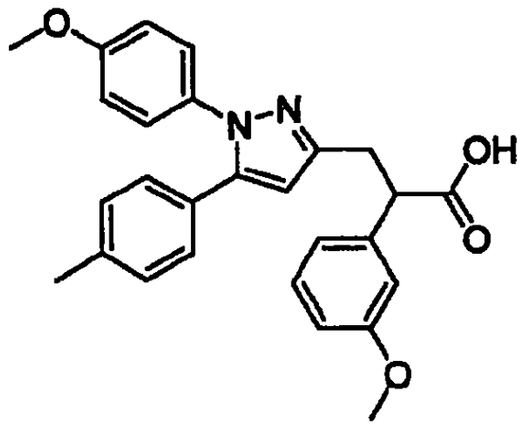


**Acido 2-(4-metoxi-fenil)-3-[-1-(4-metoxil-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.51 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{28}N_2O_4$, 442.21; m/z encontrada 443.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 9.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

**EJEMPLO 6**

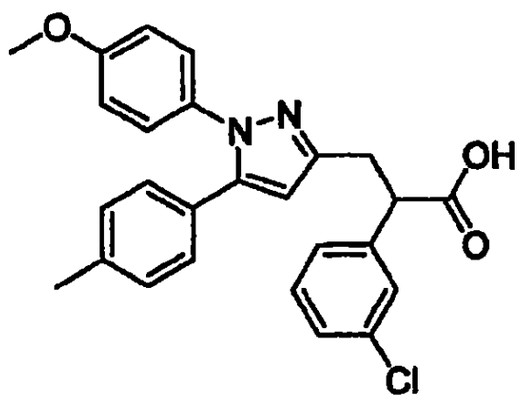


**Acido 2-(3-metoxi-fenil)-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.58 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{28}N_2O_4$, 442.19; m/z encontrada 443.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

**EJEMPLO 7**

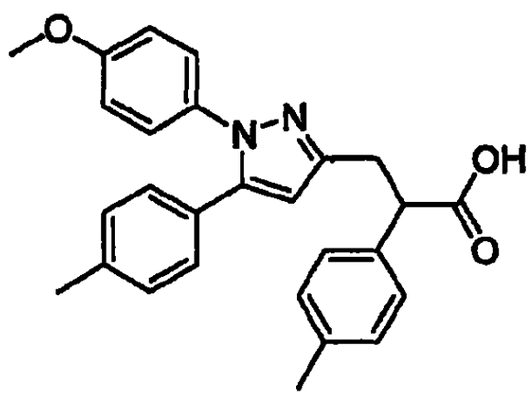


**Ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.99 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{25}ClN_2O_3$, 446.16; m/z encontrada 447.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 3.10 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

**EJEMPLO 8**

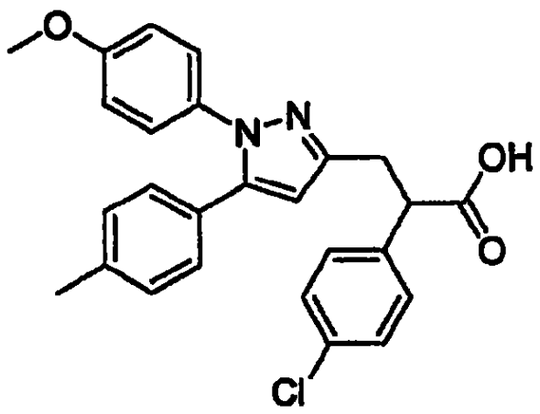


**Acido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-p-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.89 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{28}N_2O_3$, 426.19; m/z encontrada 427.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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, 6H).

**EJEMPLO 9**

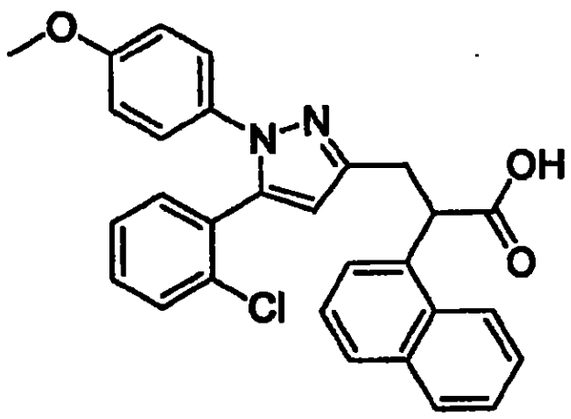


**Acido 2-(4-cloro-fenil)-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.00 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{23}ClN_2O_3$, 446.14; m/z encontrada 447.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.37 (amplio, 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).

**EJEMPLO 10**

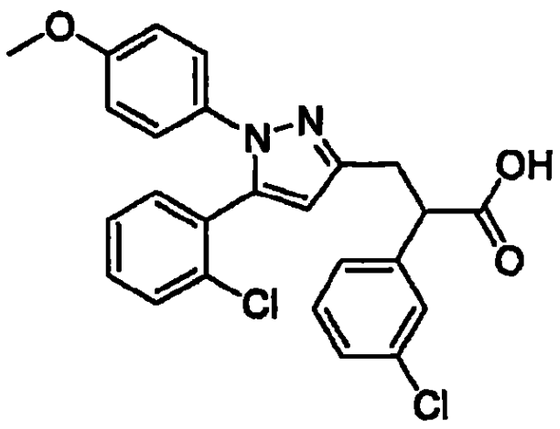



**Acido 3-[5-(2-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-naftalen-1-il-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.87 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{29}H_{23}ClN_2O_3$, 482.14; m/z encontrada 483.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 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, 1H), 3.77 (dd, J = 19.2, 4.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.34 (dd, J = 14.6, 6.57 Hz, 1H).

**EJEMPLO 11**

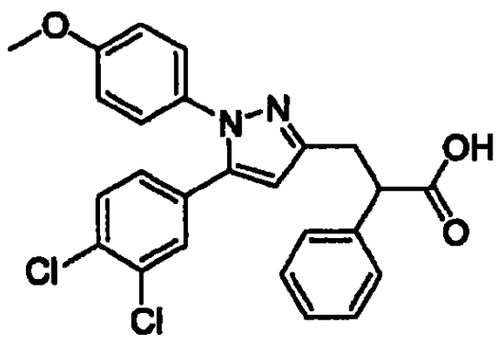


**Acido 2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(2-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.78 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$, 466.09; m/z encontrada 467.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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).

**EJEMPLO 12**

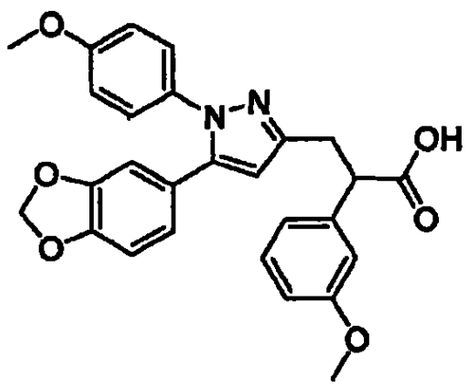


**Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-fenil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.78 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$, 466.09; m/z encontrada 467.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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).

**EJEMPLO 13**

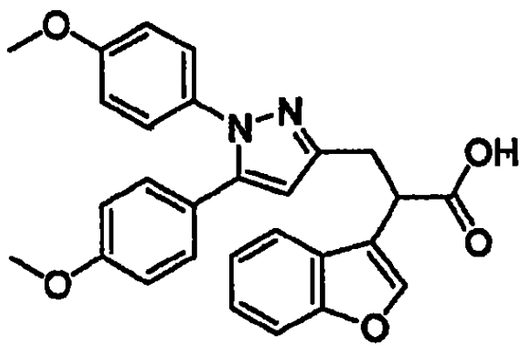


**Acido 3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.03 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{24}N_2O_6$, 472.16; m/z encontrada 473.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 3.91 (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).

**EJEMPLO 14**

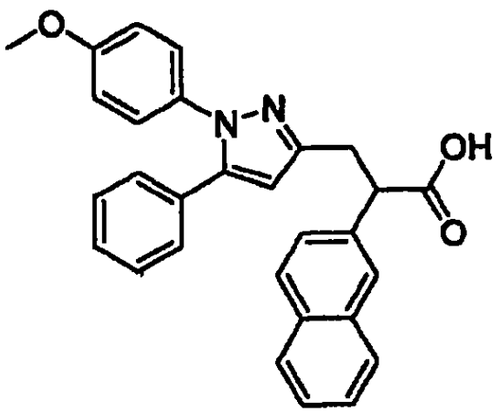


**Acido 2-benzofuran-3-il-3-[1,5-bis-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.28 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{28}H_{24}N_2O_5$, 468.17; m/z encontrada 469.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 3.05 (dd, J = 14.9, 6.2 Hz, 1H).

**EJEMPLO 15**

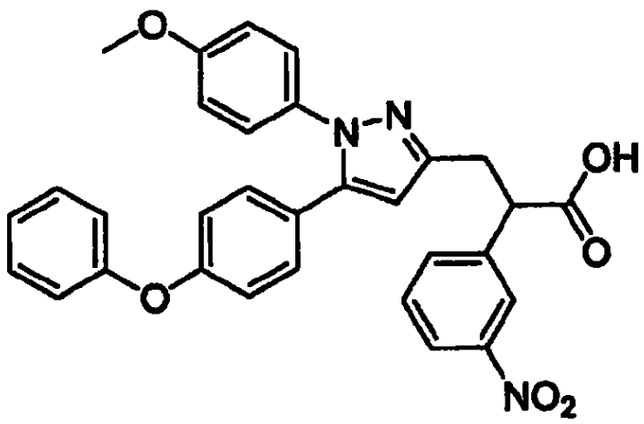


**Acido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-naftalen-2-il-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.79 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{29}H_{24}N_2O_3$, 448.18; m/z encontrada 449.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.86-7.79 (m, 4H), 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 (dd, J = 14.6, 6.0 Hz, 1H).

**EJEMPL 16**

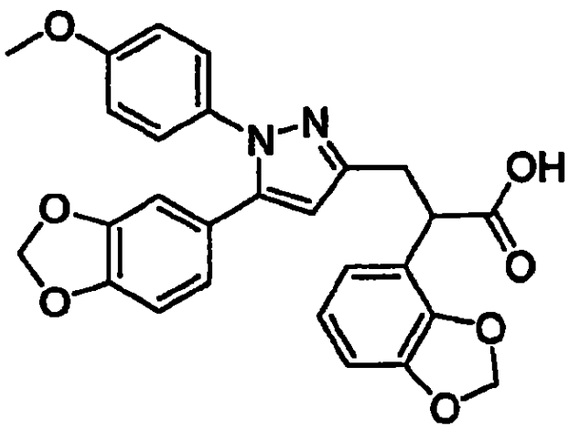


**Acido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-nitro-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 3.47 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{31}H_{25}N_3O_6$, 535.17; m/z encontrada 536.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

**EJEMPLO 17**

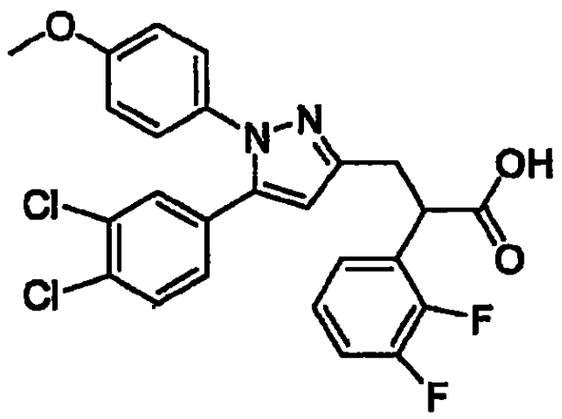


**Ácido 2-benzo[1,3]dioxol-4-il-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 2.91 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{22}N_2O_7$, 486.14; m/z encontrada 487.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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), 6.74 (dd, J =19.2, 7.8 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 7.83, 1.7 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).

**EJEMPLO 18**

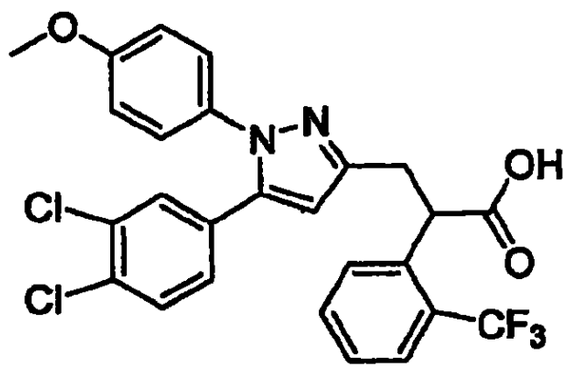


**Ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2,3-difluoro-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 3.62 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{18}Cl_2F_2N_2O_3$, 502.07; m/z encontrada 503.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 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).

**EJEMPL 19**

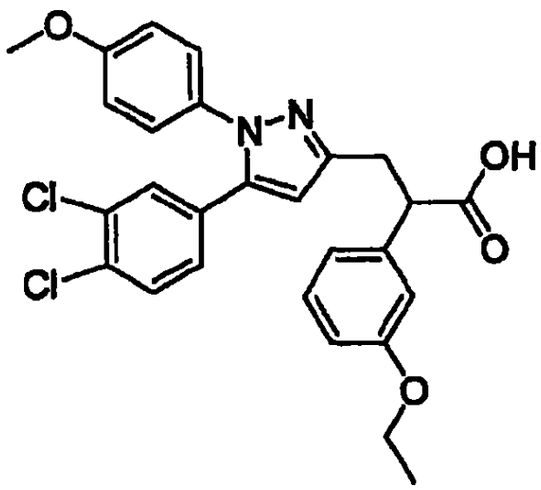


**Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-trifluorometil-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 3.50 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{28}H_{19}Cl_2F_3N_2O_3$, 534.07; m/z encontrada 535.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

**EJEMPL 20**

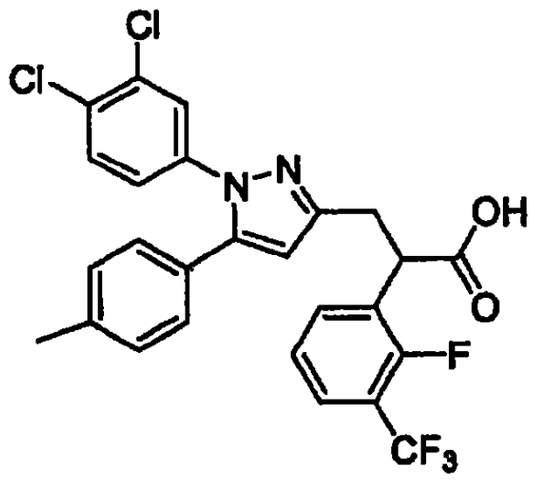


**Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-etoxi-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 5.34 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_4$, 510.11; m/z encontrada 511.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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 (c, 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), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

**EJEMPLO 21**

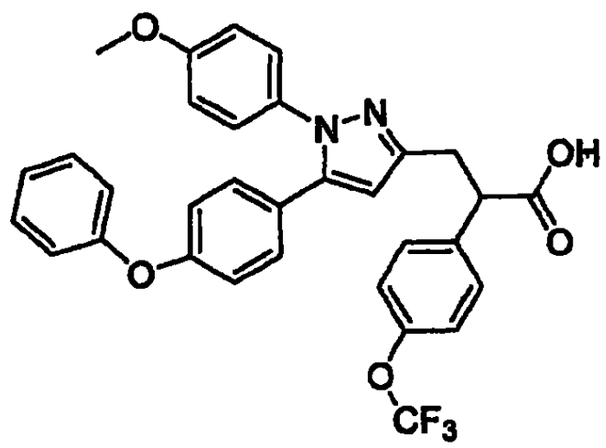


**Acido 3-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(2-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 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 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.62 (t, J = 6.0 Hz, 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).

**EJEMPLO 22**

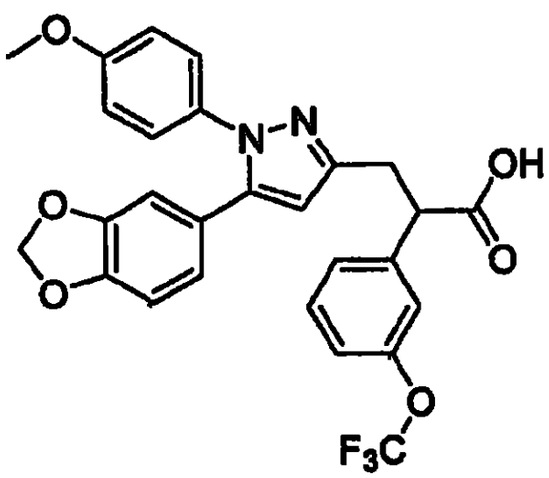


**Acido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-trifluorometoxil-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 3.60 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{32}H_{25}F_3N_2O_5$, 574.17; m/z encontrada 575.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.42-7.38 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 5H), 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).

**EJEMPLO 23**

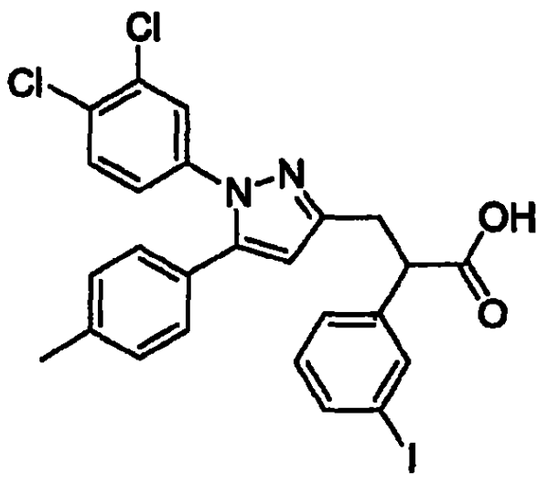


**Acido 3-[5-benzo[1,3]dioxo-5-il-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-trifluorometoxil-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 3.28 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{21}F_3N_2O_6$, 526.14; m/z encontrada 527.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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, 1H), 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 = 14.9, 8.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 15.2, 6.8 Hz, 1H).

**EJEMPLO 24**

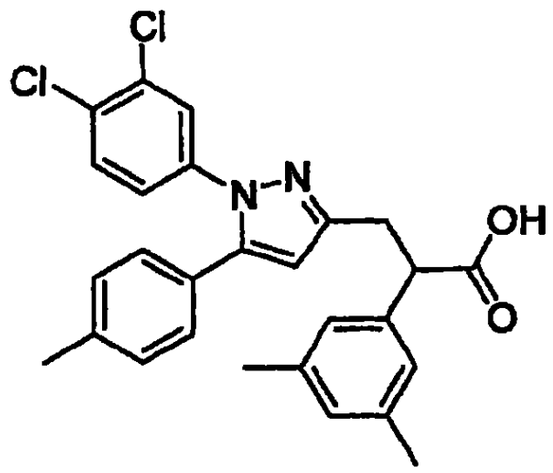


**Acido 3-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(3-yodo-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 3.89 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{19}Cl_2IN_2O_2$, 575.99; m/z encontrada 577.0 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.73 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64-7.62 (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).

**EJEMPL 25**

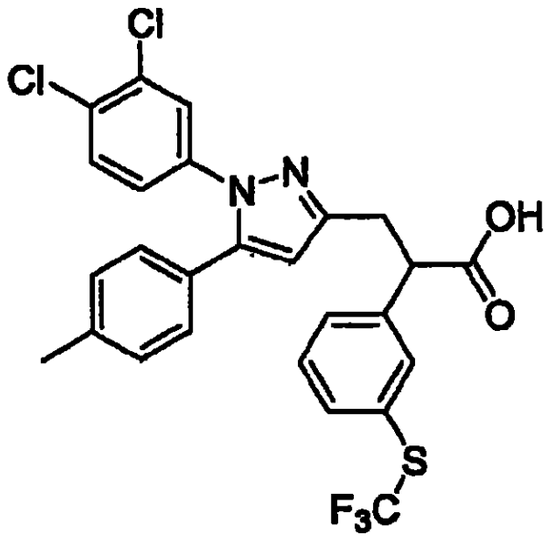


**Acido 3-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(3,5-dimetil-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 3.84 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_2$, 478.12; m/z encontrada 479.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 (amplio, s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.05 (dd, J = 6.0, 5.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 15.2, 9.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).

**EJEMPL 26**

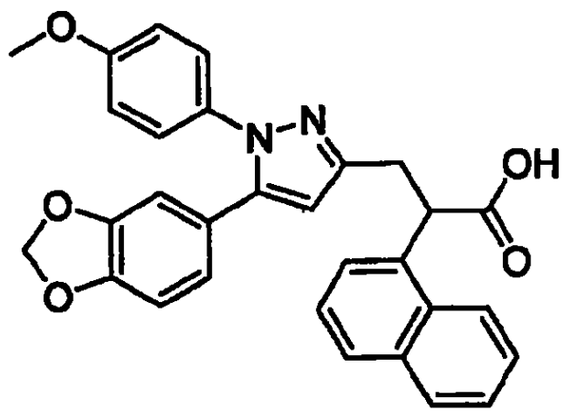


**Acido 3-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(3-trifluorometilsulfanil-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 3.91 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{28}H_{19}Cl_2F_3N_2O_2S$, 550.05; m/z encontrada 551.0 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CCl_3$): 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), 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**

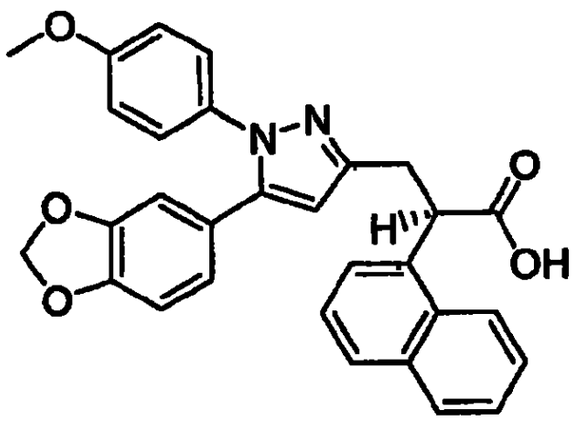


**Acido 3-[5-benzo[1.3]dioxol-5-il-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-naftalen-1-il-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.47 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{30}H_{24}N_2O_5$, 492.17; m/z encontrada 493.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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), 7.51-7.43 (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).

**EJEMPLO 28**

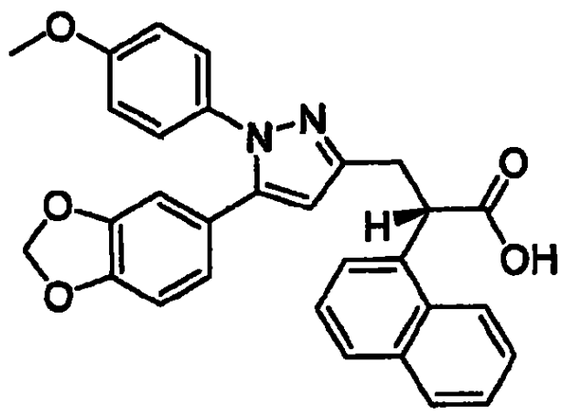


**Acido (R)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-naftalen-1-il-propiónico**

El racemato (Ejemplo 27), se preparó mediante el Método 2, y el compuesto del título se aisló mediante HPLC quiral semipreparativa (Método D). HPLC: $R_t$ = 3.82 (Método C). MS (ES+): masa calculada para $C_{30}H_{24}N_2O_5$, 492.17; m/z encontrada 493.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

**EJEMPLO 29**

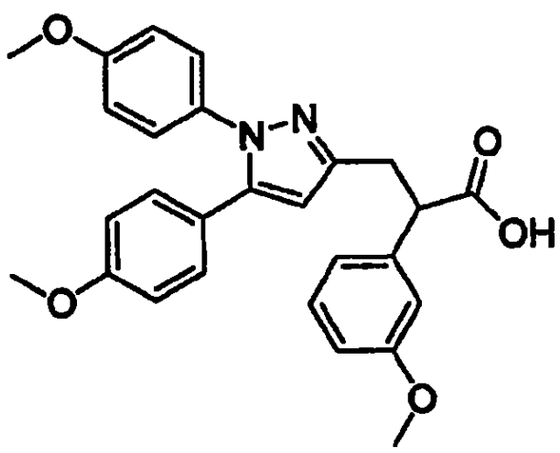


**Acido (S)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-naftalen-1-il-propiónico**

El racemato (Ejemplo 27), se preparó mediante el Método 2, y el compuesto del título se aisló mediante HPLC quiral semipreparativa (Método D). HPLC: $R_t$ = 6.83 (Método C). MS (ES+): masa calculada para $C_{30}H_{24}N_2O_5$, 492.17; m/z encontrada 493.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

**EJEMPLO 30**

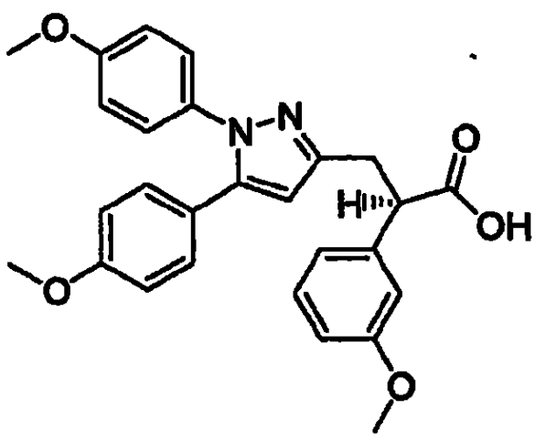


**Ácido 3-[1,5-bis-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.15 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{26}N_2O_5$, 458.18; m/z encontrada 459.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.22 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.08-7.05 (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, J = 15.2, 6.1 Hz, 1H).

**EJEMPLO 31**

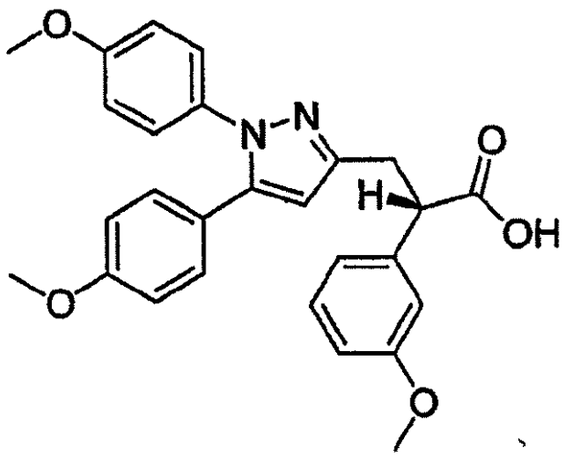


**Acido (R)-3-[1,5-bis-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-propiónico**

El racemato (Ejemplo 30), se preparó mediante el Método 2, y el compuesto del título se aisló mediante HPLC quiral semipreparativa (Método D). HPLC: $R_t$ = 4.84 (Método C). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{26}N_2O_5$, 458.18; m/z encontrada 459.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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), 6.16 (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).

**EJEMPLO 32**

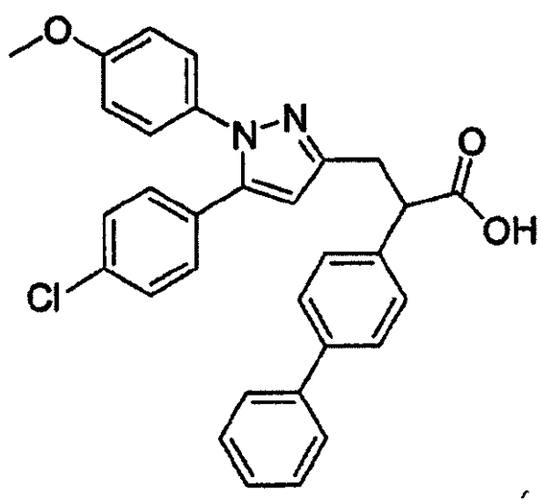


**Acido (S)-3-[1,5-bis-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-propiónico**

El racemato (Ejemplo 30), se preparó mediante el Método 2, y el compuesto del título se aisló mediante HPLC quiral semipreparativa (Método D). HPLC: $R_t$ =7.37 (Método C). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{26}N_2O_5$, 458.18; m/z encontrada 459.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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), 3.55 (dd, J = 15.1, 9.5HZ, 1H), 3.16 (dd, J = 15.3, 5.5 Hz, 1H).

**EJEMPLO 33**

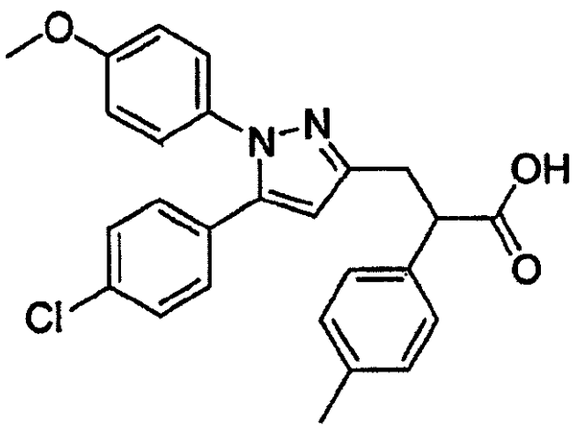


**Acido 2-bifenil-4-il-3-[5-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ =7.21 (Método A). MS (ES+) masa calculada para $C_{31}H_{25}N_2O_3$, 508.16; m/z encontrada 509.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

**EJEMPLO 34**

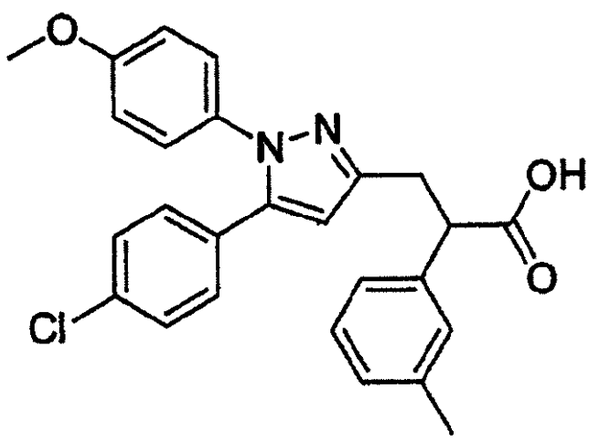


**Acido 3-[5-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-p-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.11 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{23}ClN_2O_3$, 446.14; m/z encontrada 447.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.37 (s amplio, 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**

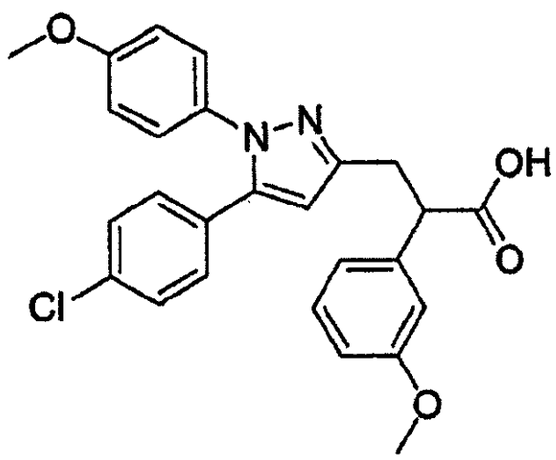


**Acido 3-[5-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.11 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{23}ClN_2O_3$, 446.14; m/z encontrada 447.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.29 (s amplio, 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).

**EJEMPLO 36**

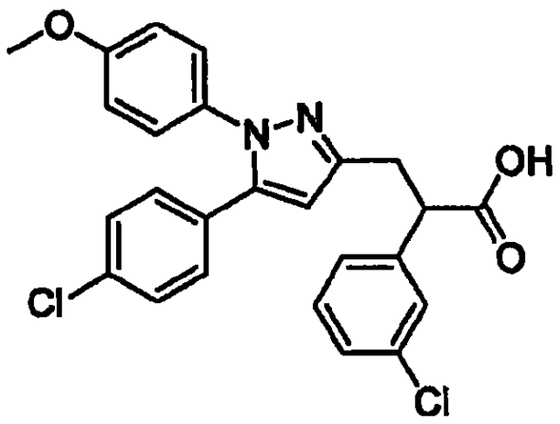


**Acido 3-[5-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.79 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{23}ClN_2O_4$, 462.13; m/z encontrada 463.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.29 (s amplio, 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).

**EJEMPLO 37**

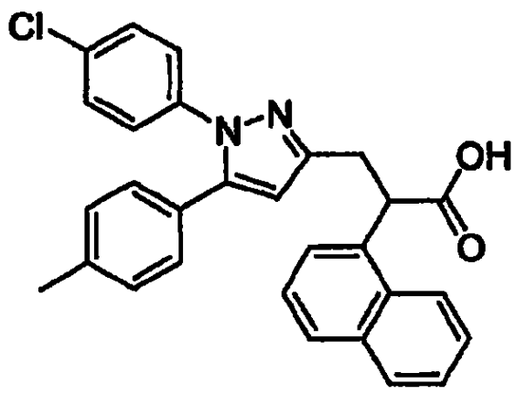


**Acido 2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(4-cloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.19 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_3$, 466.09; m/z encontrada 467.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 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).

**EJEMPLO 38**

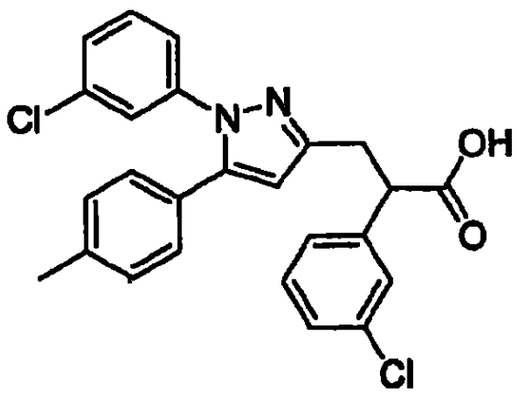


**Acido 3-[1-(4-cloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-naftalen-1-il-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.66 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{29}H_{23}ClN_2O_2$, 466.14; m/z encontrada 467.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.52 (s amplio, 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, 14.9 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 6.2, 14.9 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

**EJEMPLO 39**

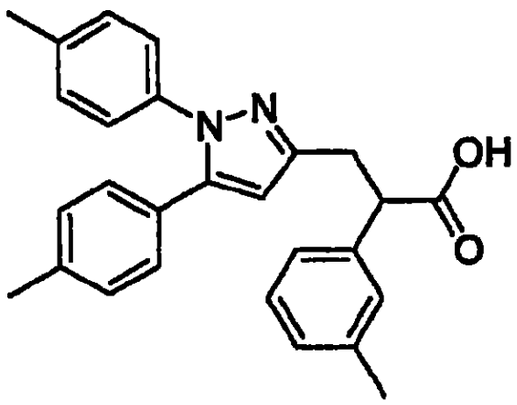


**Acido 2-(3-cloro-fenil)-3-[1-(3-cloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.56 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{20}Cl_2N_2O_2$, 450.09; m/z encontrada 451.0 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.59 (s amplio, 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).

**EJEMPL 40**

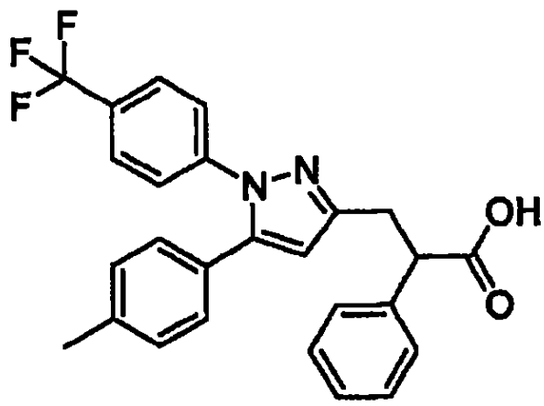


**Acido 3-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.30 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{26}N_2O_2$, 410.20; m/z encontrada 411.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.39 (s amplio, 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).

**EJEMPLO 41**

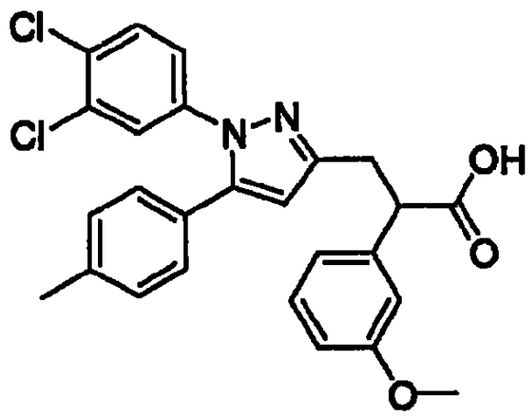


**Acido 2-fenil-3-[5-p-tolil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.41 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{21}F_3N_2O_2$, 450.16; m/z encontrada 451.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.40 (s amplio, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.39 (m, 4H), 735 (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 (s, 3H).

**EJEMPLO 42**

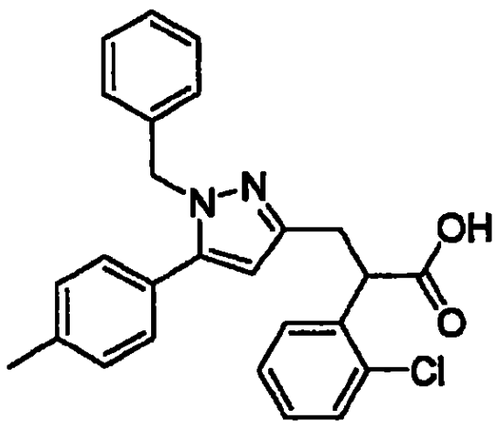


**Acido 3-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(3-metoxi-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.61 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_3$, 480.10; m/z encontrada 481.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.40 (s amplio, 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).

**EJEMPLO 43**

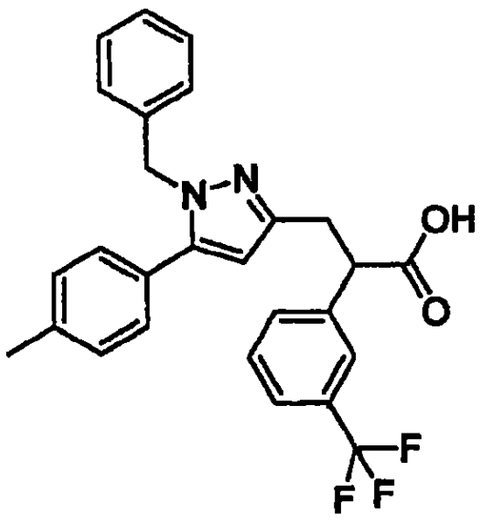



**Ácido 3-(1-bencil-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-(2-cloro-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 9.95 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{23}ClN_2O_2$, 430.14; m/z encontrada 431.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.60 (s amplio, 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).

**EJEMPLO 44**

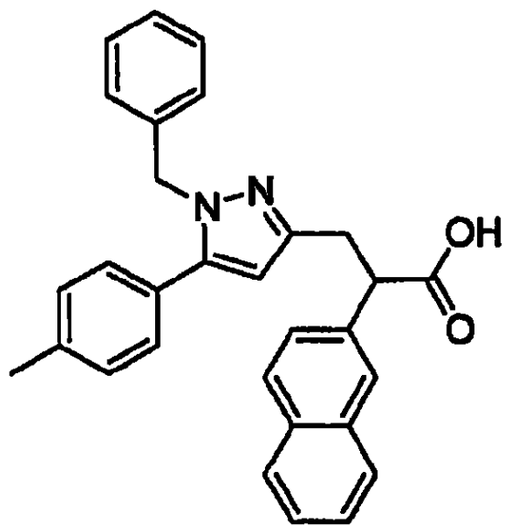


**Acido 3-(1-bencil-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-(3-trifluorometil-fenil)-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.19 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{23}F_3N_2O_2$, 464.17; m/z encontrada 465.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.60 (s amplio, 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, 1H), 3.03 (dd, J = 8.2, 14.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

**EJEMPLO 45**

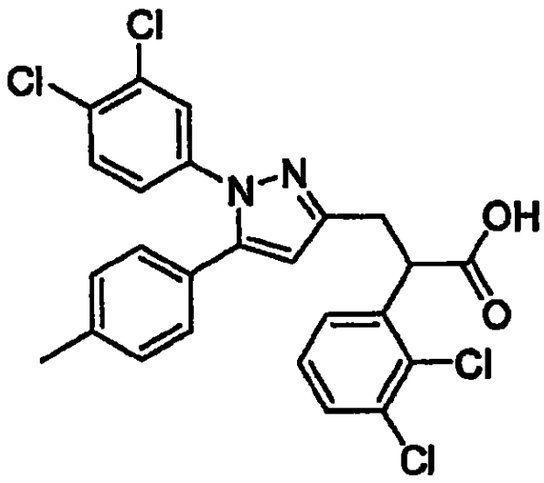


**Acido 3-(1-bencil-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-naftalen-2-il-propiónico**

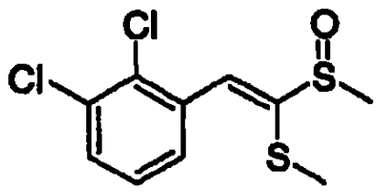
El compuesto del título se preparó mediante el Método 2: HPLC: $R_t$ = 10.13 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{30}H_{26}N_2O_2$, 446.20; m/z encontrada 447.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.42 (s amplio, 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).

**EJEMPLO 46**



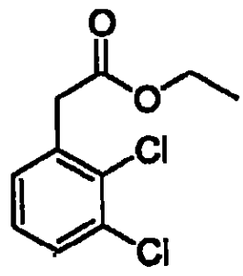
**Acido 2-(2,3-dicloro-fenil)-3-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico**



A. 1,2-Dicloro-3-(2-metansulfinil-2-metilsufanil-vinil-benceno

A una solución agitada de sulfóxido de metil metiltiometilo (4.97 g, 40.0 mmoles) y 2,3-diclorobenzaldehído (5.00 g, 28.6 mmoles) en 10 mL de THF, se le agregaron 4 mL de triton-B (40% en MeOH). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 4 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 5:95) para proporcionar 5.4 g (67.5%) de 1,2-dicloro-3-(2-metansulfinil-2-metilsufanil-vinil)-benceno. HPLC: $R_t$ = 8.99. (Método A).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).



B. Ester etílico del ácido (2,3-dicloro-fenil)-acético

Una solución agitada de 1,2-dicloro-3-(2-metansulfinil-2-metilsufanil-vinil)-benceno (5.40 g, 19.3 mmoles) en 30 mL de MeOH a 0°C se burbujeó con HCl gaseoso durante 10 minutos, y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 0.5 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/hexano 5:95), para proporcionar 3.08 g (73.4%) del éster etílico del ácido (2,3-dicloro-fenil)-acético. HPLC: $R_t$ = 9.88 (Método A).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.40 (dd, J = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.18 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.26 (t, J = 6.8, Hz, 2H).

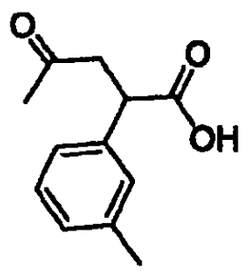
C. Acido 2-(2,3-dicloro-fenil)-3-[1-(3,4-dicloro-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2 (Esquema de Reacción A) a partir del producto del Paso B y el bromuro de pirazol apropiado a partir del Método 1: HPLC: $R_t$ = 3.89 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{18}Cl_4N_2O_2$, 518.01; m/z encontrada 519.0 $[M+H]^+$.

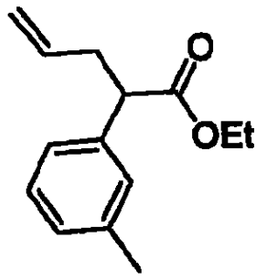
$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.76 (dd, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 15.4, 8.1 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

Método 3

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



Acido 4-oxo-2-m-tolil-pentanoico.

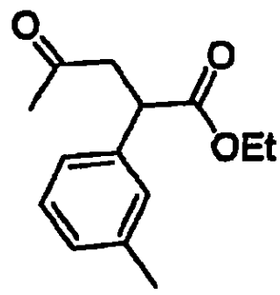



A. Ester etílico del ácido 2-m-tolil-pent-4-enoico

A una solución agitada del éster etílico del ácido 3-metilfenilacético (50.0 g, 0.281 moles) en DMF (500 mL) a 0°C bajo $N_2$, se le agregó NaH al 60% (12.3 g, 0.308 moles) en pequeñas porciones. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 1.5 horas. En un segundo recipiente, una solución agitada de bromuro de alilo (72.7 mL, 0.843 moles) en DMF (300 mL) se enfrió a -42°C (acetonitrilo/$CO_2$) bajo $N_2$, y la mezcla de enolato se le agregó lentamente a esta solución mediante una cánula. Después de que se completó la adición, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó a continuación con $H_2O$ (100 mL), y la mayoría del DMF se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se diluyó a continuación adicionalmente con $H_2O$ (400 mL) y EtOAc (500 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (0-10% de EtOAc en hexano) proporcionó 57.4

g (93%) del éster deseado como un aceite amarillo claro. TLC (sílice, EtOAc/hexano al 10%): $R_f$ = 0.7.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).




B. Ester etílico el ácido 4-oxo-2-m-tolil-pentanoico

Se burbujeó una corriente lenta de $O_2$ a través de una suspensión agitada del éster etílico del ácido 2-m-tolil-pent-4-enoico (57.0 g, 0.261 moles), CuCl (25.7 g, 0.261 moles) y $PdCl_2$ (9.26 g, 0.052 moles) en DMF/$H_2O$ 8:1 (130 mL) durante 14 horas. La mezcla se diluyó con $CH_2Cl_2$ (500 mL) y $NH_4Cl/NH_4OH$ saturada 9:1 (500 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, y a continuación se filtró a través de una almohadilla de celite. Las capas se separaron, y la fase orgánica se lavó con $NH_4Cl/NH_4OH$ saturado 9:1 (200 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con $CH_2Cl_2$ (3 x 150 mL). Los orgánicos se secaron a continuación sobre $Na_2SO_4$ y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexano) proporcionó 34.4 g (56%) de la

cetona deseada como un aceite amarillo claro. TLC (sílice, EtOAc/hexano al 10%): $R_f$ = 0.3.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

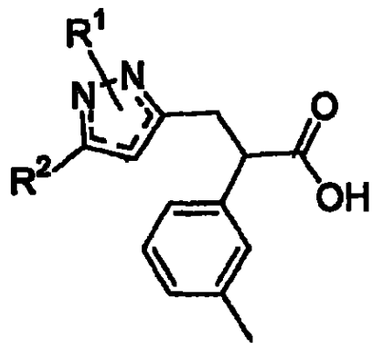
C. Acido 4-oxo-2-m-tolil-pentanoico

A una solución agitada del éster etílico del ácido 4-oxo-2-m-tolil-pentanoico (34.0 g, 145 mmoles) en THF/MeOH/$H_2O$ 3:1:1 (300 mL), se le agregó LiOH•$H_2O$ (30.5 g, 0.726 moles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a continuación a 65°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con $H_2O$ (250 mL) y éter dietílico/hexano al 20%. Las capas se separaron, y la capa acuosa se ajustó a pH 1 con HCl concentrado a 0°C. La fase acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (3 x 200 mL), se secó sobre $Na_2SO_4$ y se filtró, y a continuación el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 28.4 g (95%) del ácido crudo como un sólido amarillo claro. TLC (sílice, EtOAc/hexano al 10%): $R_f$ = 0.3.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

Método 4

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



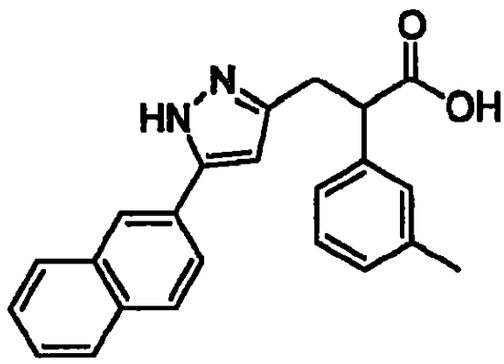
Esquema de Reacción E

A una suspensión de 10.0 g de la resina AM de 4-sulfamilbenzoilo (NovaBiochem, 1.21 mmol/g) en 1:1 THF/$CH_2Cl_2$ (70 mL), se le agregó DMAP (0.201 g, 1.65 mmoles), ácido 4-oxo-2-m-tolil-pentanoico (E1) (17.7 g, 86.0 mmoles), preparado mediante el Método 3, N,N-diisopropiletilamina (7.51 mL, 43.0 mmoles), y diisopropilcarbodiimida (6.72 mL, 43.0 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, y el filtrado se drenó bajo presión reducida. La resina se lavó a continuación (3 x 5 mL) con THF/$CH_2Cl_2$ 1:1, MeOH, DMF, MeOH y THF, y a continuación se secó bajo vacío durante la noche para proporcionar la resina acoplada E2 (cargada teóricamente: 0.98 mmol/g). La resina se cargó a continuación en un minibloque de Bohdan de 48 posiciones (~200 mg/pozo) junto con el éster apropiado E5 (3.60 mmoles, 18 equivalentes), y se le agregó el múltiple de la

atmósfera inerte ($N_2$). A cada pozo se le agregó a continuación NaHMDS 1.0 M en THF (3.63 mmoles, 18 equivalentes), y el bloque se calentó a 50°C durante la noche. El bloque se enfrió, el solvente se eliminó bajo presión reducida, y cada pozo se lavó (3 x 5 mL) con AcOH/$H_2O$ 4:1 frío, THF, DMF y MeOH. Después, la resina se secó bajo presión reducida, a continuación se cargaron las hidracinas apropiadas E6 (2.40 mmoles, 12 equivalentes) en los pozos del bloque, seguido por MeOH (3.0 mL), proporcionando una resina única en cada uno de los 48 pozos del bloque, y las mezclas de reacción se calentaron a 65°C, y se agitaron durante la noche. El bloque se enfrió, el solvente se eliminó bajo presión reducida, y cada pozo se lavó (3 x 5 mL) con THF, MeOH y THF. Después, la resina se secó bajo presión reducida, se le agregó THF (1.0 mL) a cada pozo, seguido por (trimetilsilil)diazometano ($TMSCHN_2$) 1.0 M en hexano (1.0 mmoles, 10 equivalentes), y el bloque se agitó durante 1 hora. Los filtrados se drenaron bajo presión reducida, y el tratamiento con $TMSCHN_2$ se repitió. La resina se diluyó a continuación con THF/MeOH/$H_2O$ 3:1:1 (2.5 mL/pozo), se le agregó $LiOH \cdot H_2O$ (1.0 mmoles, 10 equivalentes) a cada pozo, y el bloque se calentó a 50°C durante la noche. El bloque se enfrió y las mezclas de reacción se drenaron en una placa Beckman de 48 pozos. La resina se lavó a continuación con MeOH, DMF y THF (3.0 mL cada uno), cada lavado siendo drenado en una placa de 48 pozos, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Los compuestos en la placa se disolvieron en DMF (volumen total de 1.5 mL/pozo), y los compuestos idénticos se combinaron y se purificaron en un sistema prep-HPLC Gilson 215

(Método G), proporcionando los ácidos deseados (A9) (0.5-7.0 mg, aislados como la sal de TFA), así como, en algunos casos, el otro regioisómero del pirazol. Los regioisómeros de pirazol disustituidos en las posiciones 1,5 disustituidos y en las posiciones 2,5, se aislaron y se caracterizaron, y las estructuras isoméricas se conformaron mediante la asignación del espectro de COSY y NOESY. Para el regioisómero de pirazol disustituido en las posiciones 2,5, se observó una mejora entre los protones de N-arilo y la cadena lateral de alquilo.

**EJEMPLO 47**



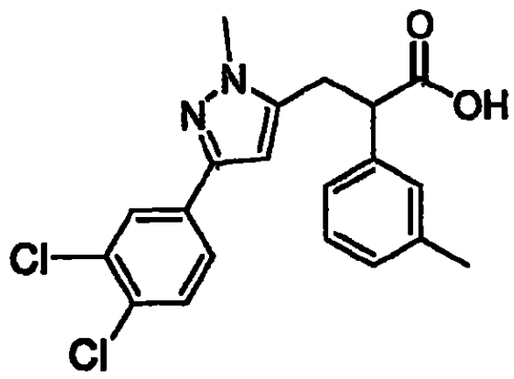

**Acido 3-(5-naftalen-2-il-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 4: HPLC: $R_t$ = 2.91 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{23}H_{20}N_2O_2$, 356.15; m/z encontrada, 357.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.08 (s, 1H), 7.87-7.70 (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).

**EJEMPLO 48**

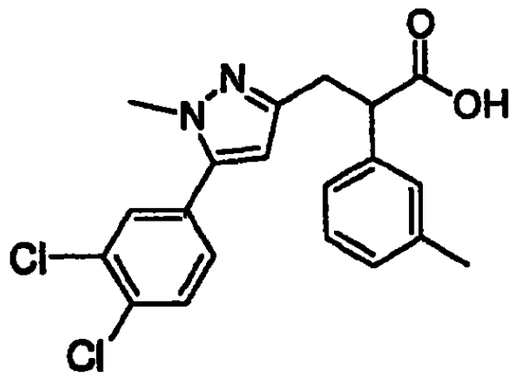


**Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-2-metil-2H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 4: HPLC: $R_t$ = 3.30 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_2$, 388.07; m/z encontrada, 388.9 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 6.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

**EJEMPL 49**

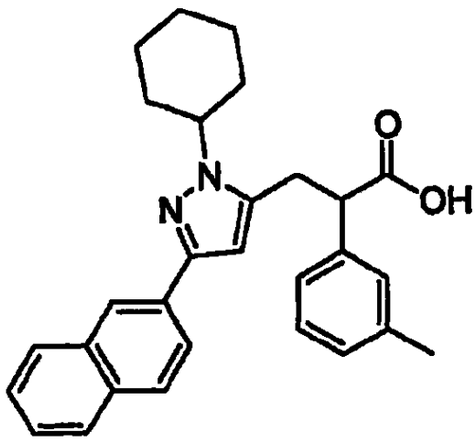


**Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 4: HPLC: $R_t$ = 3.18 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{20}H_{18}Cl_2N_2O_2$, 388.07; m/z encontrada, 388.9 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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).

**EJEMPL 50**

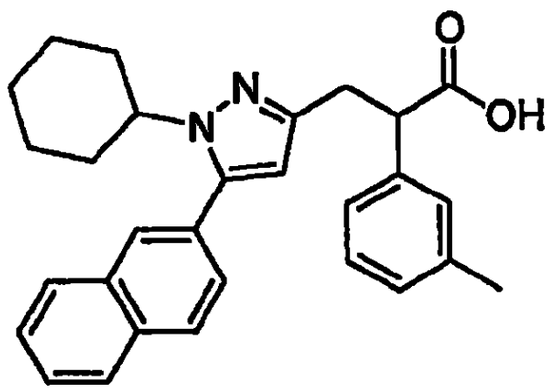


**Acido 3-(2-ciclohexil-5-naftalen-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 4: HPLC: $R_t$ = 3.71 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{29}H_{30}N_2O_2$, 438.23; m/z encontrada, 439.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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), 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**

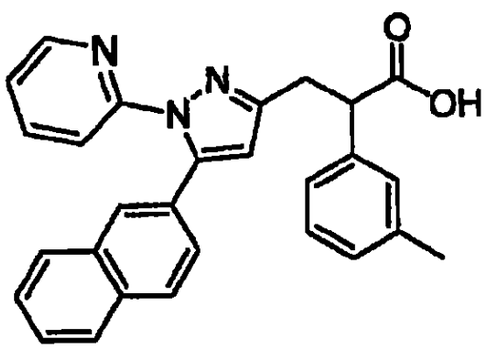


**Acido 3-(1-ciclohexil-5-naftalen-2-il-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 4: HPLC: $R_t$ = 3.56 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{29}H_{30}N_2O_2$, 438.23; m/z encontrada, 439.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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 = 9.5, 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), 1.31-1.11 (m, 3H).

**EJEMPLO 52**

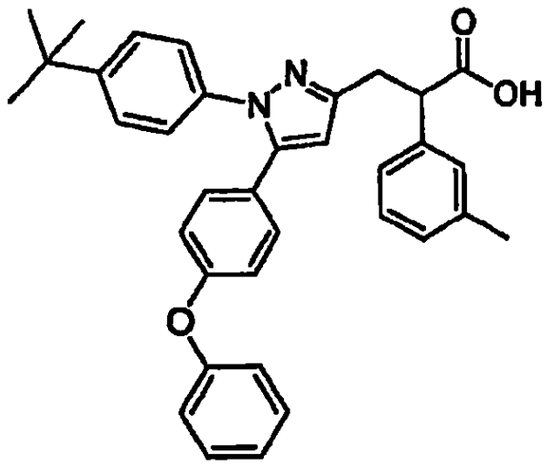


**Ácido 3-(5-naftalen-2-il-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el 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 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (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 = 8.1 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, 9.6 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.9, 5.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

**EJEMPLO 53**

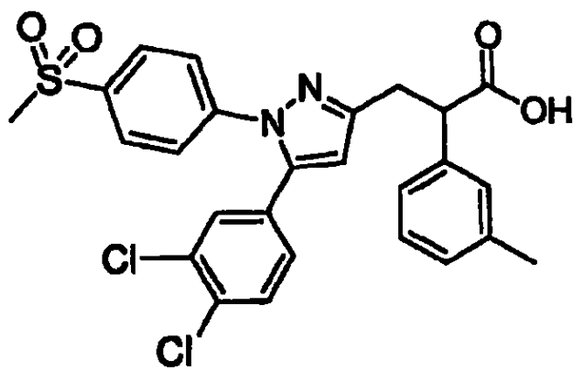


**Acido 3-[1-(4-ter-butil-fenil)-5-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.40-7.05 (m, 13H), 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).

**EJEMPLO 54**

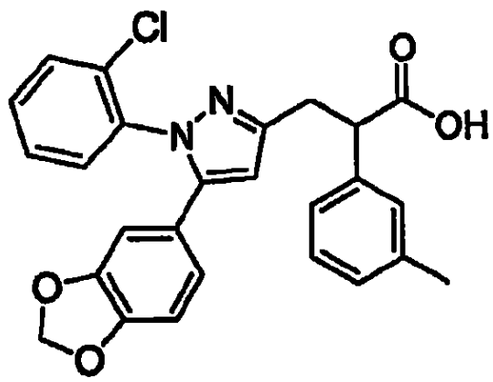


**Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metansulfonil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 4: HPLC: $R_t$ = 3.24 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_4S$, 528.07; m/z encontrada, 529.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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 (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**

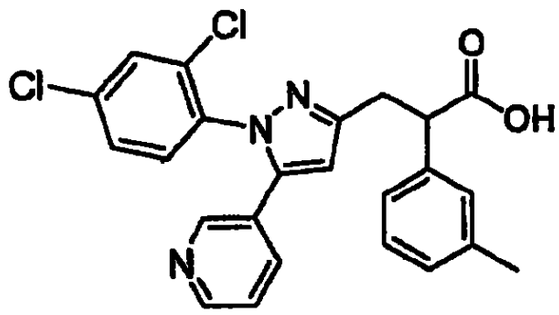


**Acido 3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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), 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).

**EJEMPL 58**

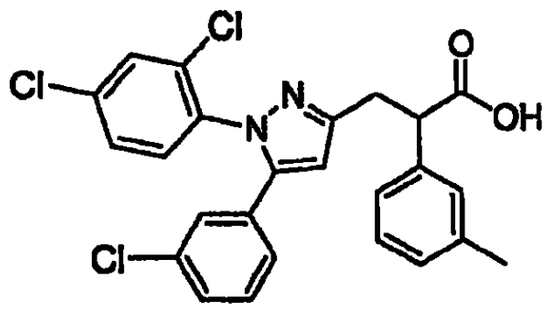


**Acido 3-[1-(2,4-dicloro-fenil)-5-piridin-3-il-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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), 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).

**EJEMPLO 57**



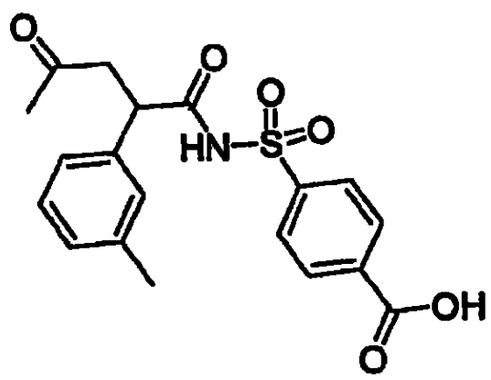
**Acido 3-[5-(3-cloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 4: HPLC: $R_t$ = 3.53 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{25}H_{19}Cl_3N_2O_2$, 484.05; m/z encontrada, 485.1 $[M+H]^+$.

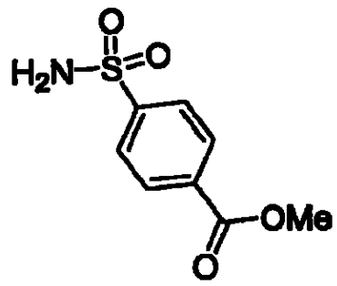
$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.42 (s, 1H), 7.32-7.13 (m, 8H), 7.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 9.1, 6.3 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 14.9, 9.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.9, 6.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

Método 5

Síntesis de los ácidos 4-(4-oxo-2-aril-pentanoilsulfamoil)-benzoicos, tales como:



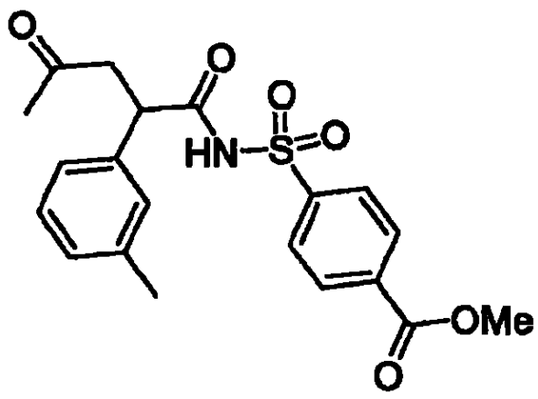
Acido 4-(4-oxo-2-m-tolil-pentaoilsulfamoil)-benzoico.



A. Ester metílico del ácido 4-sulfamoil-benzoico

A una suspensión agitada del ácido 4-sulfamoil-benzoico (25.0 g, 0.124 moles) en $CH_2Cl_2$/MeOH 4:1 a temperatura ambiente, se le agregó $TMSCHN_2$ 1.0 M en hexano (175 mL), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla se diluyó con NaOH 1 N (100 mL) y $CH_2Cl_2$ (150 mL), y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, a continuación se filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el éster deseado (25.2 g, 95%), el cual se utilizó sin purificación adicional.

$^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H).



B. Ester metílico del ácido 4-(4-oxo-2-m-tolil-pentanoilsulfamoil)-benzoico

A una solución agitada del éster metílico del ácido 4-sulfamoil-benzoico (6.01 g, 27.8 mmoles), ácido 4-oxo-2-m-tolil-pentanoico (6.35 g, 30.7 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (12.2 mL, 69.5 mmoles), y DMAP (5% en mol), en $CH_2Cl_2$ (275 mL) a ta bajo $N_2$, se le agregó hexafluorofosfato de bromo-tripirrolidino-fosfonio (PyBroP) (18.1 g, 38.9 mmoles), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla se diluyó con HCl 1 M (100 mL) y $CH_2Cl_2$ (150 mL), y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con HCl 1 M (1 x 100 mL), NaOH 1N (1 x 100 mL) y salmuera (1 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre $Na_2SO_4$, y a continuación se filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (0-15% EtOAc en hexano) proporcionó 12.0 g (99%) del éster deseado como un sólido blanco.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 3.29 (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).

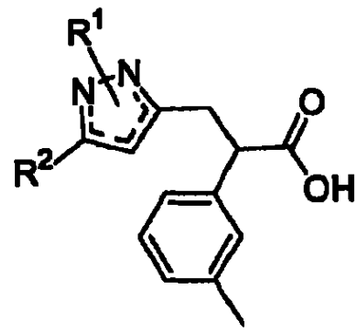
C. Acido 4-(4-oxo-2-m-tolil-pentanoilsulfamoil)-benzoico

A una solución agitada del éster metílico del ácido 4-(4-oxo-2-m-tolil-pentanoilsulfamoil)-benzoico (12.0 g, 27.7 mmoles) en THF/MeOH/$H_2O$ 3:1:1 (110 mL), se le agregó $LiOH \bullet H_2O$ (5.84 g, 139 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a continuación a 65°C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se diluyó con $H_2O$ (100 mL) y éter dietílico/hexano al 20%. Las capas se separaron, y la capa acuosa se ajustó a pH 1 con HCl concentrado a 0°C. La fase acuosa se extrajo a continuación con EtOAc (3 x 200 mL), se secó sobre $Na_2SO_4$, y se filtró, y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 10.6 g (96%) del ácido crudo como un sólido blanco. TLC (sílice, 5% MeOH-$CH_2Cl_2$): $R_f$ = 0.2.

$^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 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 (dd. 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-propiónicos y los ácidos 3-(2,5-disustituido-4H-pirazol-5-il)-2-aril-propiónicos, tales como:



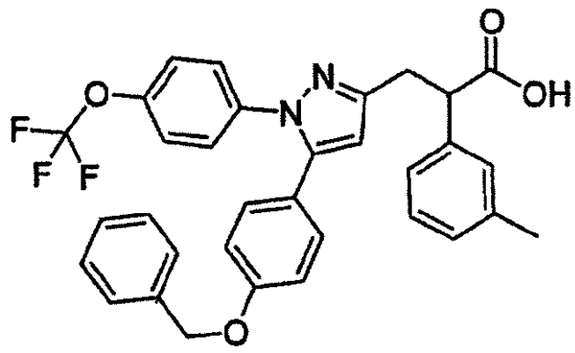
Esquema de Reacción F

A una suspensión de 5.0 g de resina de poliestireno macroporosa de 4-aminometilo (ArgoPore-NH2-HL, 1.22 mmol/g) en THF (30 mL), se le agregó HOBt (1.66 g, 12.2 mmoles), ácido 4-(4-oxo-2-m-tolil-pentanoilsulfamoil)-benzoico (E1) (4.81 g, 12.2 mmoles), preparado mediante el Método 5 y diisopropilcarbodiimida (1.91 mL, 12.2 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche, y el filtrado se drenó bajo presión reducida. La resina se lavó a continuación (3 x 5 mL) con THF, $CH_2Cl_2$, MeOH, DMF y THF, y a continuación se secó bajo vacío durante la noche, para proporcionar la resina acoplada F3 (~0.75 mmol/g, basándose en el análisis elemental de azufre). La resina se cargó a continuación en un minibloque Bohdan de 48 posiciones (~230 mg/pozo) junto con el éster apropiado F6 (2.20 mmoles, 12.0 equivalentes), y se le agregó el múltiple con atmósfera inerte ($N_2$). A cada uno

de los pozos se le agregó a continuación NaHMDS 1.0 M en THF (1.80 mmoles, 12 equivalentes), y el bloque se calentó a 50°C durante la noche. El bloque se enfrió, el solvente se eliminó bajo presión reducida, y cada pozo se lavó (3 x 5 mL) con TFA/THF al 5%, $H_2O$, THF, DMF y MeOH. Después, la resina F4 se secó bajo presión reducida, se agregaron las hidracinas apropiadas F7 (1.80 mmoles, 10 equivalentes) a los pozos, seguidos por MeOH (3.0 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0.32 mL, 1.8 mmoles, para las aril hidracinas) o $H_2SO_4$ (2 gotas, para las alquil hidracinas), creando un producto único en cada pozo del minibloque de 48 pozos, y las mezclas de reacción se calentaron a 65°C durante la noche. El bloque se enfrió, el solvente se eliminó bajo presión reducida, y cada pozo se lavó (3 x 5 mL) con TFA/THF al 5%, THF, MeOH, DMF y THF. Después, la resina F5 se secó bajo presión reducida, se le agregó THF (1.0 mL) a cada pozo, seguido por $TMSCHN_2$ 1.0 M en hexano (1.0 mL, 14.0 equivalentes), y el bloque se agitó durante 1 hora. Los filtrados se drenaron bajo presión reducida y se repitió el procedimiento del $TMSCHN_2$. La resina se diluyó a continuación con NaOH 2N/THF 2:1 (2.5 mL/pozo), y el bloque se calentó a 50°C durante la noche. El bloque se enfrió, y las mezclas de reacción se drenaron en una placa Beckman de 48 pozos. La resina se lavó a continuación con MeOH, DMF y THF (3.0 mL de cada uno), cada lavado siendo drenado en una placa de 48 pozos, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Los compuestos colocados en placas se disolvieron en DMF (1.5 mL de volumen total/pozo), y los compuestos idénticos se combinaron y se purificaron en un sistema prep-HPCL Gilson 215

(Método G), proporcionando el ácido deseado (A9) (3.0-11.0 mg, aislado como la sal de TFA) así como, en algunos casos, el otro regioisómero de pirazol. Los regioisómeros del pirazol disustituido en la posición 1,5 y disustituido en la posición 2,5, se aislaron y se caracterizaron, y las estructuras isoméricas se confirmaron mediante la asignación del espectro COSY y NOESY. Para el regioisómero del pirazol disustituido en la posición 2,5, se observó una mejora entre los protones de N-arilo y la cadena lateral de alquilo.

**EJEMPLO 58**

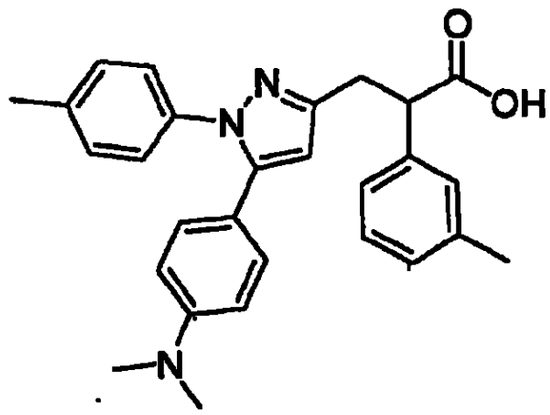


**Acido 3-[5-(4-benciloxi-fenil)-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 6: HPLC: $R_t$ = 3.58 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{33}H_{27}F_3N_2O_4$, 572.19; m/z encontrada, 573.5 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

**EJEMPLO 59**

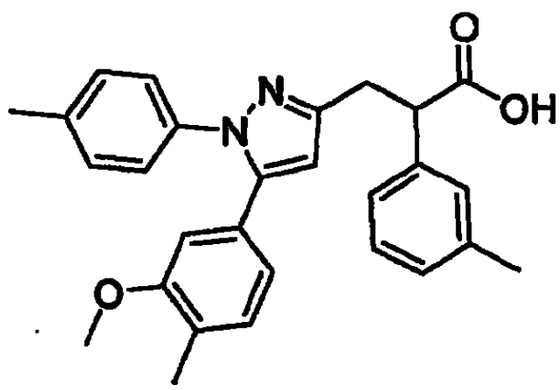


**Acido 3-[5-(4-dimetilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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).

**EJEMPLO 60**

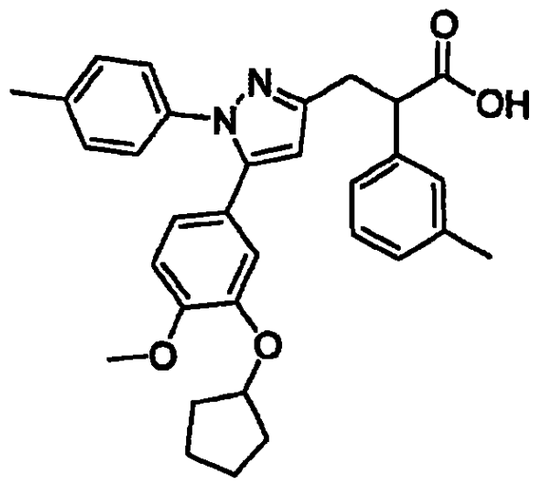


**Acido 3-[5-(3-metoxi-4-metil-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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).

**EJEMPLO 61**

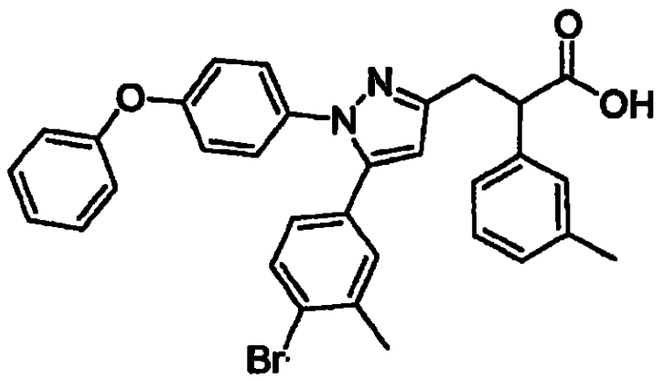


**Acido 3-[5-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 6: HPLC: $R_t$ = 3.33 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{32}H_{34}N_2O_4$, 510.25; m/z encontrada, 511.4 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H).

**EJEMPLO 62**

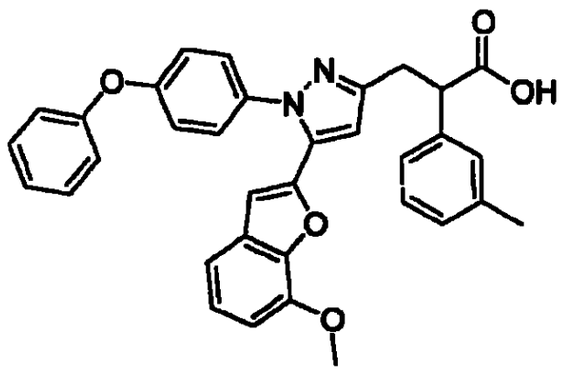


**Acido 3-[5-(4-bromo-3-metil-fenil)-1-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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**

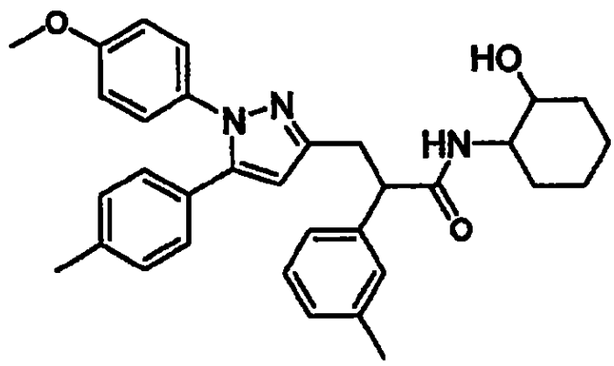


**Acido 3-[5-(7-metoxi-benzofuran-2-il)-1-(4-fenoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

El compuesto del título se preparó mediante el Método 6: HPLC: $R_t$ = 3.53 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{34}H_{28}N_2O_5$, 544.20; m/z encontrada, 545.4 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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**

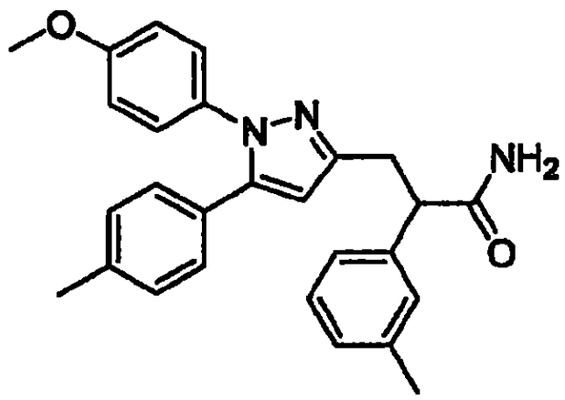


**N-(2-Hidroxi-ciclohexil)-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionamida**

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 mmoles), EDC (65 mg, 0.35 mmoles), y HOBT (46 mg, 0.34 mmoles) en DMF (4.0 mL), se le agregó clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol (52 mg, 0.34 mmoles) y DIEA (0.20 mL, 1.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 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 secó ($Na_2SO_4$), y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La HPLC en fase inversa proporcionó 40 mg (33%) de N-(2-hidroxi-ciclohexil)-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionamida como una mezcla de diastereómeros. 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (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).

**EJEMPLO 65**



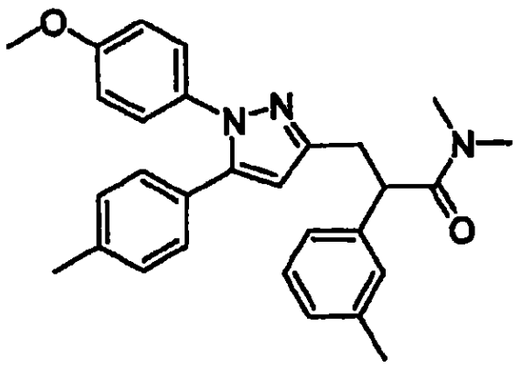

**3-[1-(4-Metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionamida**

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 mmoles) y CDI (85 mg, 0.52 mmoles) en DMF (2.5 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió a continuación a 0°C, y se le agregó carbonato de amonio (99 mg, 1.0 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante unas 18

horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua (25 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 25 mL) y salmuera (1 x 25 mL), y se secaron con $Na_2SO_4$, y el solvente se eliminó bajo presión reducida, proporcionando 70 mg (71%) del compuesto del título. HPLC: $R_t$ = 9.38 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{27}N_3O_2$, 425.21; m/z encontrada 426.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 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 66**

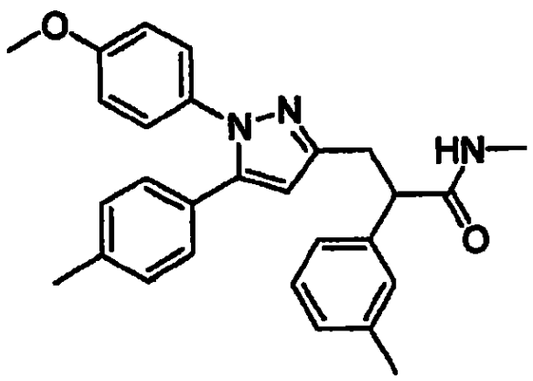


**3-[1-(4-Metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-N,N-dimetil-2-m-tolil-propionamida**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 64, en donde el clorhidrato de N,N-dimetilamina se sustituyó por el clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol. HPLC: $R_t$ = 10.13 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{29}H_{31}N_3O_2$, 453.24; m/z encontrado 454.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 7.22-7.08 (m, 7H), 7.06-7.03 (m, 3H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 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).

**EJEMPLO 67**

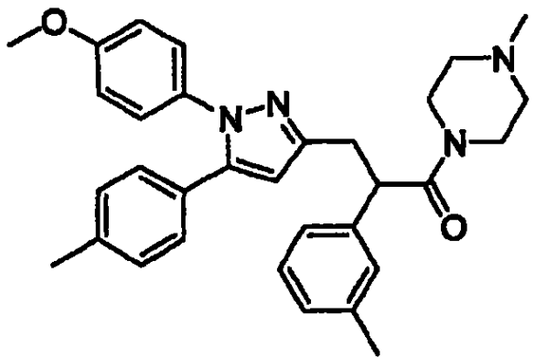


**3-[1-(4-Metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-N-metil-2-m-tolil-propionamida**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 64, en donde el clorhidrato de N-metilamina se sustituyó por el clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol. 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 7.99 (c, 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, 1.5H), 2.53 (s, 1.5H), 2.329 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

**EJEMPLO 68**



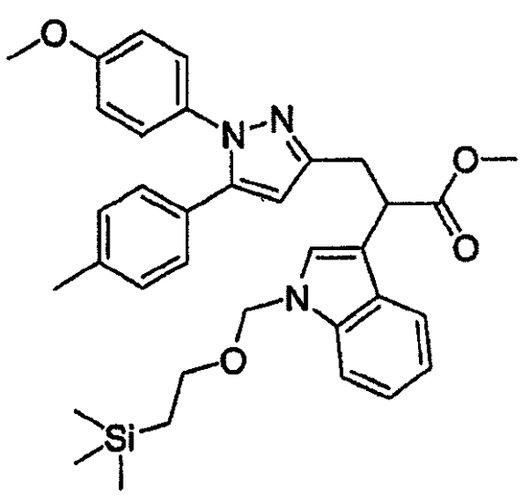
**3-[1-(4-Metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-1-(4-metil-piperacin-1-il)-2-m-tolil-propan-1-ona**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 64, en donde la N-metil piperacina se sustituyó por el clorhidrato de trans-2-aminociclohexanol. HPLC: $R_t$ = 8.37 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{32}H_{36}N_4O_2$, 508.28; m/z encontrada 509.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 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 = 8.9, 15.0

Hz, 1H), 3.05 (s amplio, 4H), 2.90 (s amplio, 4H), 2.87 (dd, J = 5.6, 15.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

**EJEMPLO 69**



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

A. Ester metílico del ácido [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil-1H-indol-3-il]-acético

A una suspensión de hidruro de sodio (326 mg, 8.10 mmoles) en DMF (13 mL) a 0°C, se le agregó una solución del éster metílico del ácido (1H-Indol-3-il)-acético (1.0 g, 5.3 mmoles) en DMSO (3 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0°C, y se le agregó SEMCl (1.35 mL, 8.41 mmoles) puro. La mezcla de reacción se agitó

a 0ºC durante 15 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre agua (200 mL) y éter dietílico (200 mL), seguido por la extracción adicional de la capa de agua con éter (2 x 200 mL), y el secado de las capas orgánicas combinadas con $Na_2SO_4$. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos), proporcionado 1.1 g (70%) del éster metílico del ácido [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-3-il]-acético.

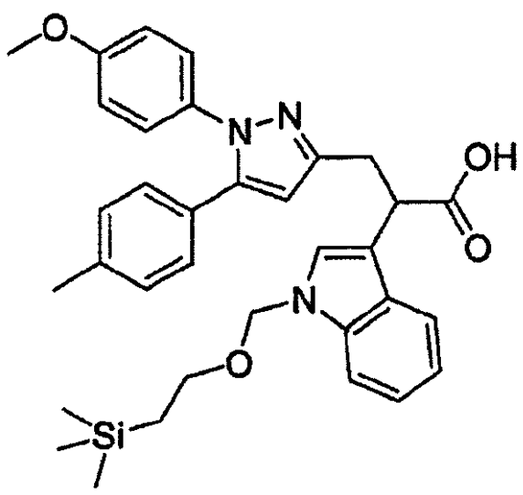
$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 0.0 (s, 9H).

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

El compuesto del título se sintetizó vía el Método 2 a partir del éster metílico del ácido [1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-3-il]-acético (Paso A, 0.17 g, 0.56 mmoles), 3-bromoetil-1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol (Método 1, bromuro de pirazol, 0.10 g, 0.28 mmoles), hidruro de sodio (22 mg, 0.56 mmoles) y DMF (4.0 mL), proporcionando 140 mg (84%) del éster metílico 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: $R_t$ = 3.91 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{35}H_{41}N_3O_4Si$, 595.29; m/z encontrada 596.27 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 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), 5.64 (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).

**EJEMPLO 70**



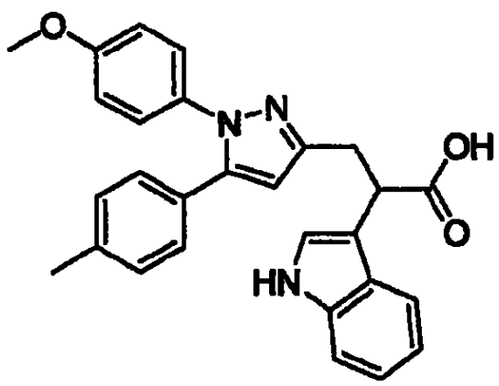

**Acido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-indol-3-il]-propiónico**

El compuesto del título se sintetizó mediante el Método 2, a partir del éster metílico 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 69, 0.19 g, 0.32 mmoles), hidróxido de litio (40 mg, 0.96 mmoles), THF (1.25 mL), agua (0.43 mL) y MeOH (0.43 mL), proporcionando 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 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 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).

**EJEMPLO 71**



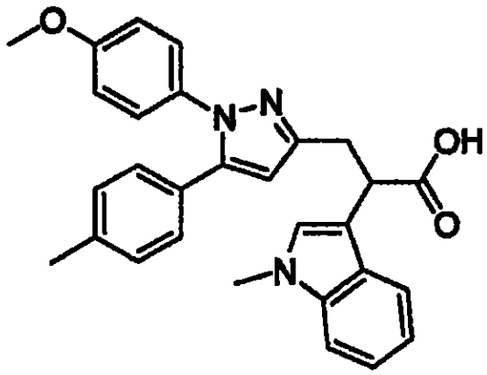

**Acido 2-(1H-indol-3-il)-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

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 70, 0.17 g, 0.29 mmoles) y TBAF 1.0 M (2.88 mL) en THF, se calentó a 60°C durante 24

horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL), y se lavó con agua (3 x 30 mL) y salmuera (1 x 30 mL). La capa orgánica se secó con $Na_2SO_4$, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa, proporcionando 111 mg (85%) del ácido 2-(1H-indol-3-il)-3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-propiónico. HPLC: $R_t$ = 3.0 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{28}H_{25}N_3O_3$, 451.19; m/z encontrada 452.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 10.97 (s, 1H), 7.64 (d, J = 6.3Hz, 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, 14.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 6.2, 14.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

**EJEMPLO 72**



**Acido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-propiónico**

A. Ester metílico del ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-acético

A una suspensión de hidruro de sodio (104 mg, 7.61 mmoles) en DMF (11 mL), se le agregó una solución de éster metílico del ácido 1H-indol-3-il-acético (0.50 g, 2.6 mmoles) en DMF (5.0 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora, seguido por la adición de yoduro de metilo (1.1 g, 7.8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas adicionales, se extinguió, se diluyó con cloruro de amonio saturado (200 mL), y a continuación se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos), proporcionando 100 mg (19%) de éster metílico del ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-acético, después de la purificación. HPLC: $R_t$ = 8.91 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{12}H_{13}NO_2$, 203.09; m/z encontrada 204.09 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

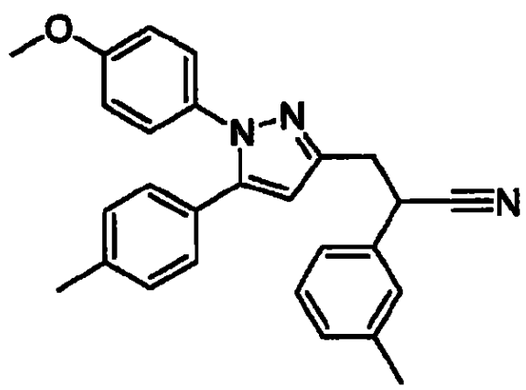
B. Acido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2, a partir del éster metílico del ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-acético (0.10 g, 0.49 mmoles), 3-bromoetil-1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol (89 mg, 0.25

mmoles), hidruro de sodio (19 mg, 0.49 mmoles) y DMF (4.0 mL), proporcionando el éster metílico del ácido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-propiónico, el cual no se aisló. El éster se convirtió al ácido *in situ*, mediante la adición de 2.5 mL (4.9 mmoles) de solución de LiOH, proporcionando 57 mg (49%) del ácido 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-propiónico. HPLC: $R_t$ = 3.23 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{29}H_{27}N_3O_3$, 465.21; m/z encontrada 466.2 [M+H].

$^1$H RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 12.15 (s amplio, 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, 1H), 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 73**

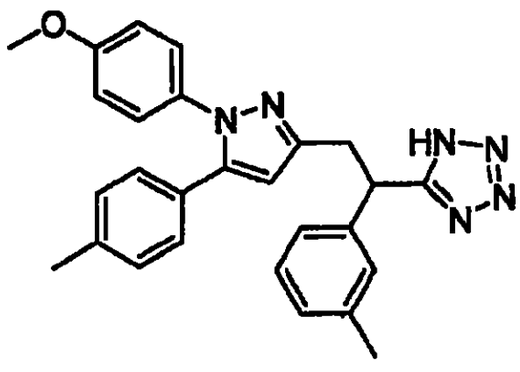


**3-[1-(4-Metoxi-fenil)-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionitrilo**

A una solución de 3-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionamida (Ejemplo 65, 0.31 g, 0.73 mmoles) en piridina (0.115 mL, 1.46 mmoles) y dioxano (2.0 mL) a 0°C, se le agregó TFAA (0.11 mL, 0.80 mmoles). La solución se agitó a 0°C durante 30 minutos, se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 horas adicionales. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se redisolvió en EtOAc (100 mL). Esta solución se lavó con agua (1 x 50 mL) y salmuera (1 x 50 mL), y se secó con $Na_2SO_4$, y a continuación se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando 295 mg (>99%) de 3-[1-(4-metoxi-fenil)-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionitrilo. HPLC: $R_t$ = 3.53 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{25}N_3O$, 407.20; m/z encontrada 408.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 7.33-7.26 (m, 3H), 7.18-7.12 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.95 (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, 1H), 3.15 (dd, J = 5.9, 14.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

**EJEMPLO 74**



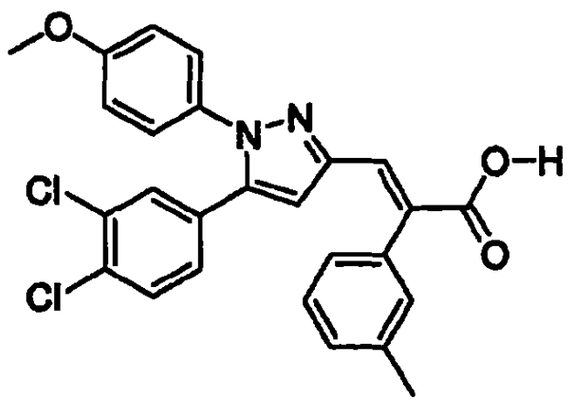
**5-{2-[1-(4-Metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil}-1H-tetrazol**

Se mezclaron 3-[1-(4-metoxi-fenil)-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionitrilo (Ejemplo 73,0.10 g, 0.24 mmoles), azida de sodio (32 mg, 0.50 mmoles) y cloruro de amonio (26 mg, 0.50 mmoles) en DMF (3.0 mL), y se calentaron a 100°C durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 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 $Na_2SO_4$, y el solvente se eliminó bajo presión reducida, proporcionando 21 mg (20%) de 5-{2-[1-(4-metoxi-fenil)-5-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil}-1H-tetrazol.

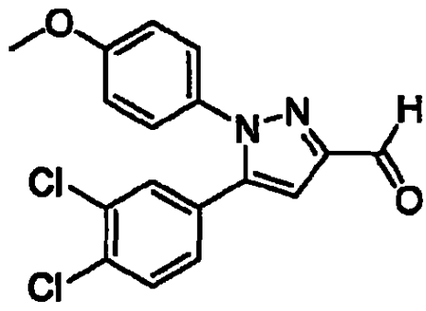
HPLC: $R_t$ = 3.16 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{26}N_6O$, 450.22; m/z encontrada 451.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 7.25-7.17 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.9 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), 3.34 (dd, J = 6.4, 14.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

**EJEMPLO 75**



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

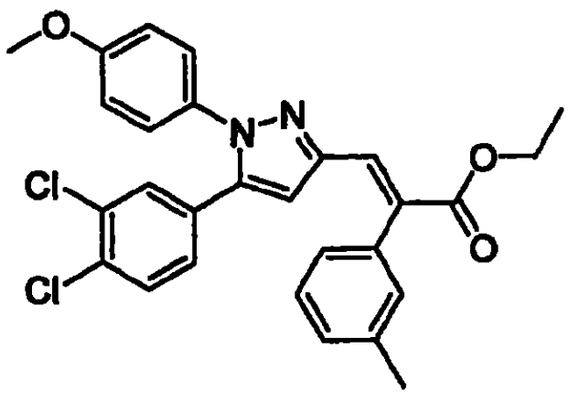


A. 5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído

A una solución agitada de [5-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol (Ejemplo 1, Paso C, 1.0 g, 2.9 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (13 mL) bajo $N_2$, se le agregó peryodinano de Dess-Martin (2.1 g, 4.9 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se disolvió $Na_2S_2O_3$ (5.0 g, 20 mmoles) en $NaHCO_3$ saturado (25 mL) y EtOAc (25 mL), y la mezcla se agitó

hasta que las capas se volvieron claras. Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 0.95 g (96%) del aldehído crudo, el cual se utilizó sin purificación adicional. HPLC: $R_t$ = 10.3 (Método A).

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H).



B. Ester etílico del 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 hidruro de sodio (0.20 mg, 60% en aceite mineral, 4.8 mmoles), suspendida en EtOH (5 mL), se le agregó acetato de etil-m-tolilo (0.87 g, 4.9 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se le agregó 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído (Paso A, 0.562 g, 1.63 mmoles) en 2 mL de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 70°C. El solvente se

eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con MeOH/$CH_2Cl_2$ 7:93 para proporcionar 220 mg (27.2%) del éster etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-acrílico. HPLC: $R_t$ = 11.76 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{28}H_{24}Cl_2N_2O_3$, 506.12; m/z encontrada 507.0 $[M+H]^+$.

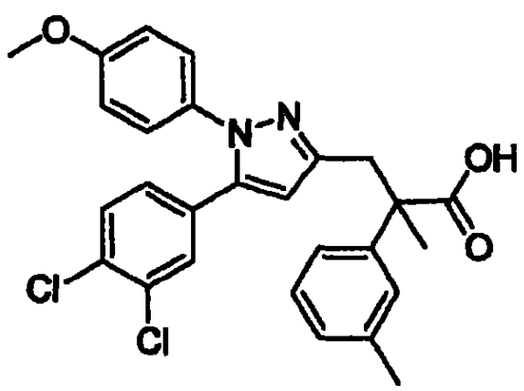
$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.83-7.80 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 4H), 7.19 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 13.9, 7.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.21 (t, J = 6.8, Hz, 3H).

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

A una solución agitada que contiene éster etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1-H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-acrílico (Paso B, 50 mg, 0.10 mmoles), se le agregaron 2 mL de LiOH (2 M). Después de 4 horas a 50°C, el solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con MeOH/$CH_2Cl_2$ 5:95, para proporcionar 34 mg (72.3%) del compuesto del título. HPLC: $R_t$ = 10.65 (Método A). MS (ES+): masa calculada para $C_{26}H_{20}Cl_2N_2O_3$, 478.09; m/z encontrada 479.0 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 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, 1H), 6.88-6.86 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**EJEMPLO 76**



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

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

A una solución de éster etílico del ácido 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 mmoles) en THF (1.0 mL) a 0°C, se le agregó una solución de NaHMDS 1.0 M (0.15 mL, 0.15 mmoles). La solución se agitó a 0°C durante 2 horas, a continuación se le agregó yodometano puro (41 mg, 0.29 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se extinguió con cloruro de amonio saturado (50 mL), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL) y se secaron con $Na_2SO_4$, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó

mediante cromatografía instantánea (EtOAc/hexanos), proporcionando 31 mg (60%) del éster etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-m-tolil-propiónico. HPLC: $R_t$ = 3.79 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{29}H_{28}Cl_2N_2O_3$, 522.15; m/z encontrada 523.1 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 77.17-7.14 (m, 4H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 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).

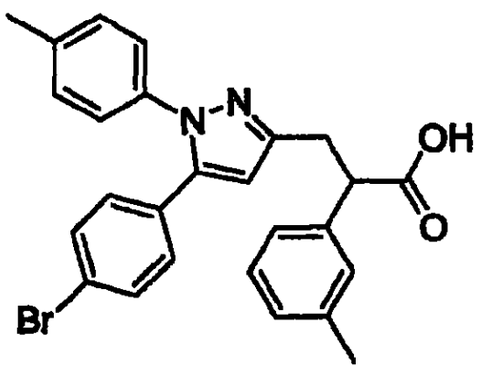
B. Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-metil-2-m-tolil-propiónico

El compuesto del título se preparó mediante el Método 2 a partir del éster etílico del ácido 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 mmoles), hidróxido de litio (88 mg, 2.1 mmoles), THF (2.3 mL), MeOH (0.87 mL) y agua (0.87 mL), proporcionando 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: $R_t$ = 3.42 (Método B). MS (ES+): masa calculada para $C_{27}H_{24}Cl_2N_2O_3$, 494.12; m/z encontrada 495.0 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, DMSO-$d_6$): 12.50 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 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, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

## EJEMPLO 77




**Acido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

A. Ester etílico del ácido 2-m-tolil-5-trimetilsilanil-pent-4-inoico

A una solución a -78°C del éster etílico del ácido m-tolil-acético (2.0 g, 11 mmoles) en THF (37 mL), se le agregó gota a gota una solución 2.0 M de diisopropilamina de litio en THF (5.6 mL, 11 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora, y a continuación se le agregó una solución a -78°C de bromuro de propargilo (5.6 mL, 11 mmoles, 1 equivalente) en THF (30 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. Se agregó éter dietílico (40 mL) y $NH_4Cl$ saturado acuoso (50 mL), y la capa acuosa resultante se retroextrajo con $Et_2O$ (2 x 50

mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (50 mL), a continuación salmuera (50 mL), y se secaron ($MgSO_4$). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, 20% de acetato de etilo/hexanos), para proporcionar el éster del ácido silanil-pentinoico deseado (2.90 g, rendimiento del 90%). TLC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:9): $R_f$ = 0.54. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{24}O_2Si$, 288.15; m/z encontrada, 289.1 $[M+H]^+$.

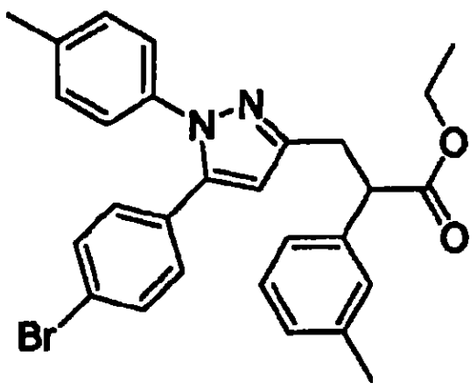
$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.17-6.96 (m, 4H), 4-13-3.99 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 16.8, 7.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.13 (t, J = 10.0 Hz, 3H), 0.00 (s, 9H).

B. Ester etílico del ácido 6-(4-bromo-fenil)-6-oxo-2-m-tolil-hex-4-inoico

A una solución a 0°C del éster etílico del ácido 2-m-tolil-5-trimetilsilanil-pent-4-inoico (9.5 g, 33 mmoles) y cloruro de 4-bromobenzoilo (9.4 g, 43 mmoles, 1.3 equivalentes) en $CH_2Cl_2$ (550 mL), se le agregó en porciones cloruro de aluminio (9.5 g, 50 mmoles, 1.5 equivalentes). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas, a continuación, la reacción se extinguió con tartrato de sodio y potasio saturado acuoso (200 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Las capas se separaron, y la capa acuosa se retroextrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N (70 mL), a continuación salmuera (70 mL), y se secaron ($MgSO_4$). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y

el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 25%), para proporcionar el éster del ácido benzoil-pentinoico deseado (9.2 g, 70%). TLC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:9): $R_f$ = 0.28. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{19}BrO_3$, 398.05; m/z encontrada, 399/400 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.29-7.14 (m, 3H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.88 (t, J =7.8 Hz, 1H), 3.09 (sist. dAB, J = 17.3, 7.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.24 (t, J = 9.2 Hz, 3H).




C. Ester etílico del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico

A una solución del éster etílico del ácido 6-(4-bromo-fenil)-6-oxo-2-m-tolil-hex-4-inoico (7.5 g, 19 mmoles) en THF (40 mL), se le agregó hidracina (4.5 g, 28 mmoles, 1.5 equivalentes) y $Cs_2CO_3$ (9.0 g, 28 mmoles, 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (30 mL), y se le agregó una solución saturada acuosa de carbonato de cesio (50 mL).

La capa acuosa resultante se retroextrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado acuoso (50 mL), a continuación salmuera (50 mL), y se secaron ($MgSO_4$). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 25%) para proporcionar el compuesto deseado (5.5 g, 58%). TLC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 3:7): $R_f$ = 0.35. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{27}BrN_2O_2$, 502.13; m/z encontrada, 503/505 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.39 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.25-7.01 (m, 10H), 6.17 (s, 1H), 4.19-4.03 (m, 3H), 3.52 (dd, J = 14.7, 9.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.7, 6.0, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

D. Acido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico

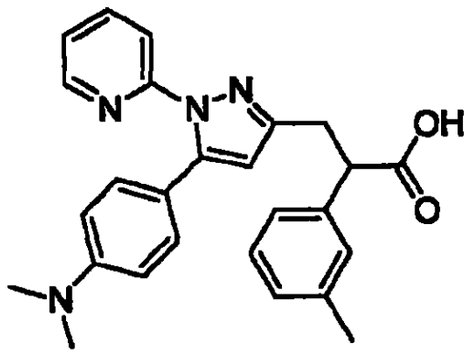
A una solución del éster etílico del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (100 mg, 0.2 mmoles), se le agregó LiOH (14 mg, 0.6 mmoles, 3 equivalentes) en THF/$H_2O$ 2:1 (1 mL). Después de 3 horas a 45°C, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua), para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 79%). HPLC: $R_t$ = 4.25 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}BrN_2O_2$, 474.09; m/z encontrada, 475/477 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19-7.05 (m, 7H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.10 (dd,

J = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 14.8, 9.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 78-93 se hacen de acuerdo con los métodos sintéticos definidos en el Ejemplo 77 y el Esquema de Reacción L.

**EJEMPLO 78**

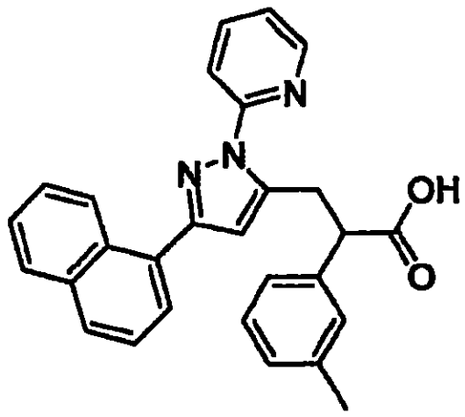


**Acido 3-[5-(4-dimetilamino-fenil)-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.90 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{26}N_4O_2$, 426.21; m/z encontrada, 427.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.38 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.76 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 4H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.22 (s, 1H), 4.14 (dd, J = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 15.0, 9.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 15.0, 5.5 Hz, 1H), 3.08, (s, 6H), 2.34 (s, 3H).

**EJEMPLO 79**

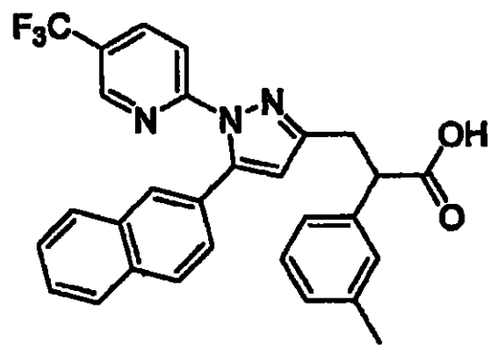


**Acido 3-(5-naftalen-1-il-2-piridin-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.36 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}N_3O_2$, 433.18; m/z encontrada, 434.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.44 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89-7.82 (m, 4H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 4H), 7.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 9.0, 5.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 14.8, 9.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 14.8, 5.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

**EJEMPLO 80**

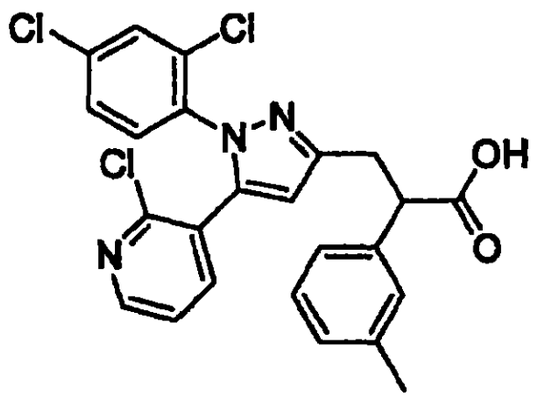


**Acido 3-[5-naftalen-2-il-1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.41 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{22}F_3N_3O_2$, 501.17; m/z encontrada, 520/522 $[M+H_3O]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.45 (s, 1H), 7.89-7.74 (m, 6H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 15.0, 9.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

**EJEMPLO 81**

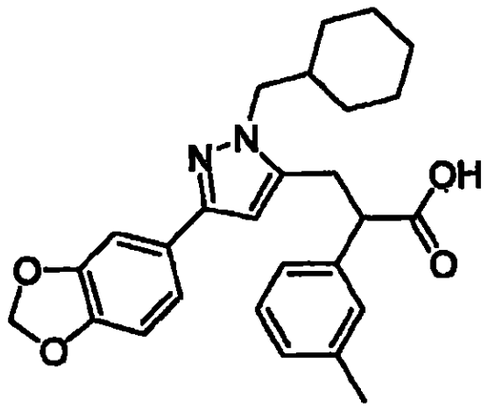


**Acido 3-[5-(2-cloro-piridin-3-il)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{18}Cl_3N_3O_2$, 485.05; m/z +encontrada, 486/488 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70-7.67 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.95 (dd, J = 7.0, 4.6 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 17.0, 4.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 17.0, 7.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 1H).

**EJEMPLO 82**

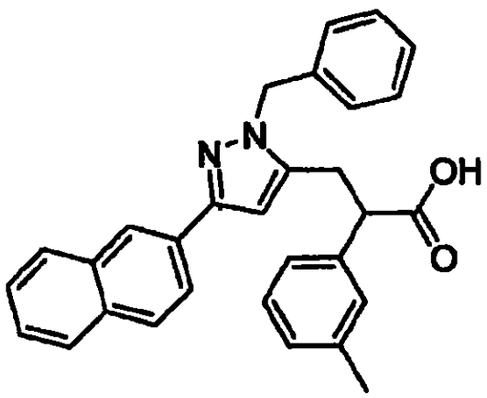


**Acido 3-(5-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-ciclohexilmetil-2H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{30}N_2O_4$, 446.22; m/z encontrada, 447.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 2H), 7.16-7.15 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.96-3.86 (m, 3H), 3.43 (dd, J 16.0, 9.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 16.0, 5.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 5H), 1.21-1.12 (m, 3H), 0.98-0.92 (m, 2H).

**EJEMPLO 83**

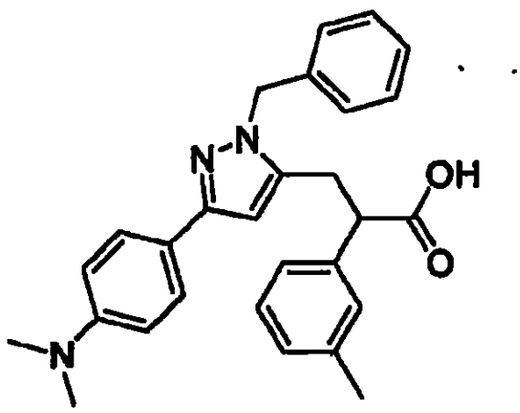


**Acido 3-(2-bencil-6-naftalen-2-il-2H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{26}N_2O_2$, 446.20; m/z encontrada, 447.8 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.17 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 4H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.36 (sist. AB, Jab = 16 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 3.39 (dd, J = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 15.0, 6.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H).

**EJEMPL 84**

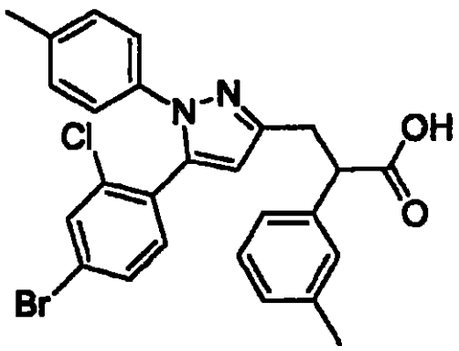


**Acido 3-[2-bencil-5-(4-dimetilamino-fenil)-2H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{29}N_3O_2$, 439.23; m/z encontrada, 440.7 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31-7.25 (m, 5H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 3H), 7.01-7.00 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.33 (sist. AB, Jab = 16.0 Hz, 2H), 3.73 (dd, J = 9.2, 5.7Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 15.7, 9.2 Hz, 1H), 3.13 (s, 6H), 2.88 (dd, J = 15.4, 5.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

**EJEMPLO 85**

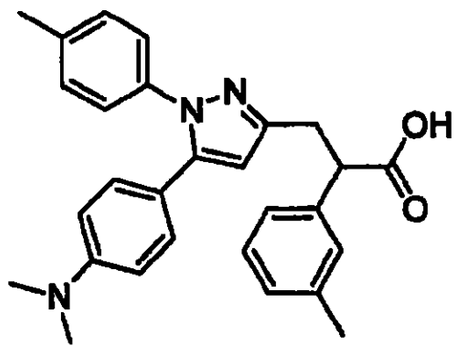


**Acido 3-[5-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 4.30 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{22}BrClN_2O_2$, 508.06; m/z encontrada, 509/511 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 3H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 14.8, 9.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 14.8, 6.3 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

**EJEMPLO 86**

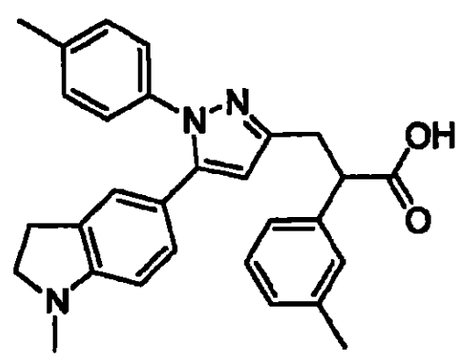


**Acido 3-[5-(4-dimetilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 1.26 (Método H). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{29}N_3O_2$, 439.23; m/z encontrada, 440.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.30 (s, 3H), 7.24-7.20 (m, 3H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 9.3, 6.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 14.9, 9.3 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.9, 6.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

**EJEMPLO 87**

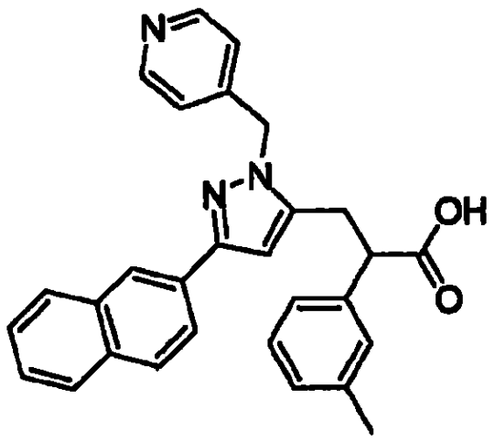


**Acido 3-[5-(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.71 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}N_3O_2$, 451.23; m/z encontrada, 452.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.10 (m, 8H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.13 (dd, J = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 14.8, 9.6 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

**EJEMPLO 88**

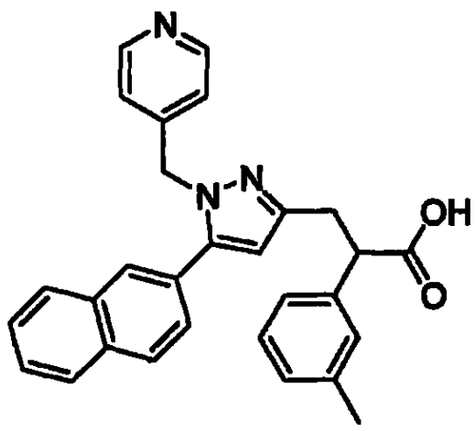



**Acido 3-(5-naftalen-2-il-2-piridin-4-ilmetil-2H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}N_3O_2$, 447.19; m/z encontrada, 448.3 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.56-8.55 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 4H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.52 (sist. AB, Jab = 17.9 Hz, 2H), 3.97 (dd, J = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 15.0, 9.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 15.0, 4.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

**EJEMPLO 89**



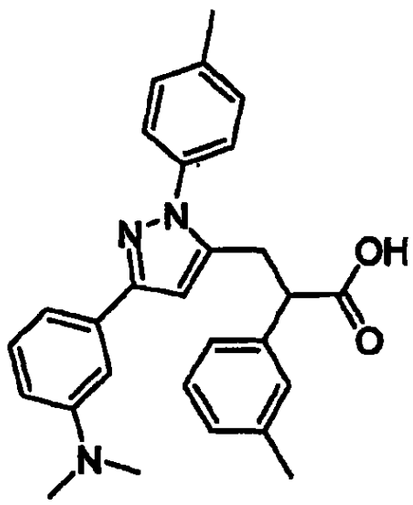
**Acido 3-(5-naftalen-2-il-1-piridin-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}N_3O_2$, 447.19; m/z encontrada, 448.3 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.65-8.64 (m, 2H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 6H),

7.13-7.11 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.13 (dd, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 14.6, 10.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.10 (dd, J = 14.6, 5.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

**EJEMPLO 90**



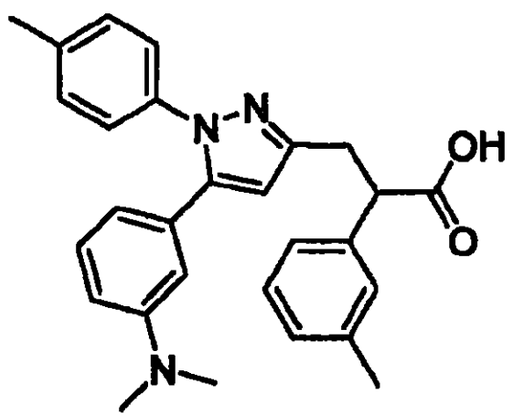

**Acido 3-[5-(3-dimetilamino-fenil)-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.16 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{29}N_3O_2$, 439.23; m/z encontrada, 440.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.64 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 1H), 7.01-7.00 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 3.43 (dd, J

= 15.5, 9.0 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 15.5, 6.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

**EJEMPLO 91**

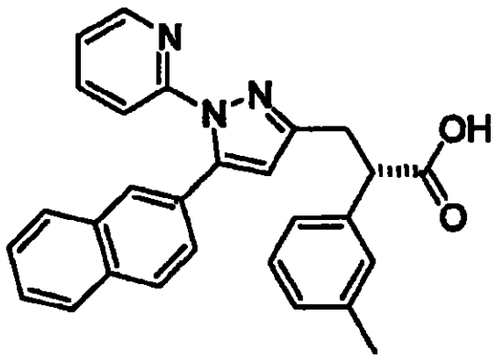


**Acido 3-[5-(3-dimetilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.48 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{29}N_3O_2$, 439.23; m/z encontrada, 440.4 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.36-7.33 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 7H), 6.36 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 14.7, 9.9 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 6H), 2.34 (s, 6H).

**EJEMPLO 92**

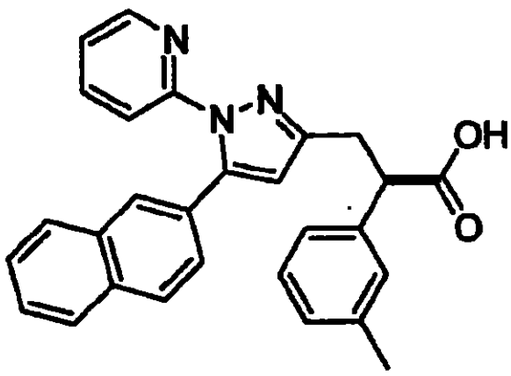


**Acido (S)-3-(5-naftalen-2-il-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 5.95 (Método J). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}N_3O_2$, 433.18; m/z encontrada, 434.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.81-7.74 (m, 5H), 5.52-7.50 (m, 2H), 7.26-7.09 (m, 7H), 6.39 (s, 1H), 4.18 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 14.8, 10.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.8, 4.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

**EJEMPLO 93**



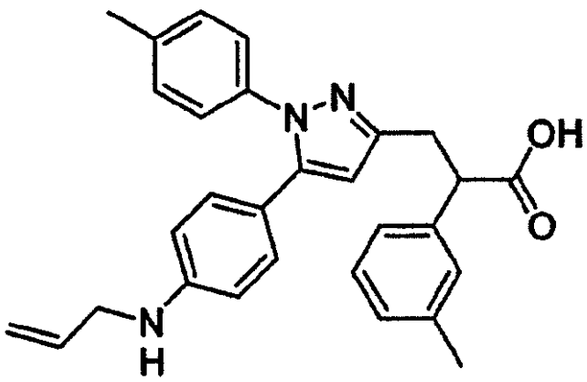
**Acido (R)-3-(5-naftalen-2-il-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.95 (Método J). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}N_3O_2$, 433.18; m/z encontrada, 434.1 $[M+H]^+$.

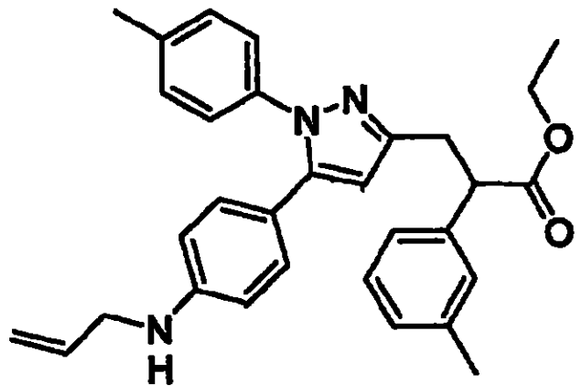
$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.81-7.74 (m, 5H), 5.52-7.50 (m, 2H), 7.26-7.09 (m, 7H), 6.39 (s, 1H), 4.18 (dd, J = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 14.8, 10.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.8, 4.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

**EJEMPLO 94**

**(Aminación)**




**Acido 3-[5-(4-alilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**



A. Ester etílico del ácido 3-[5-(4-alilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico

A una mezcla de $Pd_2$(dibencilidenacetona)$_3$ (4 mg, 0.004 mmoles, 1% en mol), 2-(di-ter-butilfosfino)bifenilo (6 mg, 0.02 mmoles, 5% en mol) y $K_3PO_4$ (130 mg, 0.61 mmoles, 1.5 equivalentes), se le agregó una solución del éster etílico del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (Ejemplo 77, Paso C; 200 mg, 0.4 mmoles) en tolueno (0.6 mL), seguido por alilamina (0.030 mL, 0.48 mmoles, 1.2 equivalentes). La mezcla resultante se agitó a 110°C durante 12 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (2 mL) y agua (3 mL), y la capa acuosa resultante se retroextrajo con EtOAc (3 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 mL), y a continuación se secaron ($MgSO_4$). El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos al 25%), para proporcionar el compuesto deseado (90 mg,

47%). HPLC: $R_t$ = 3.19 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{31}H_{33}N_3O_2$, 479.26; m/z encontrada, 480.3 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.29 (s, 1H), 7.27-7.04 (m, 7H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.96-5.89 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 5.18-5.16 (m, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.5, 6.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

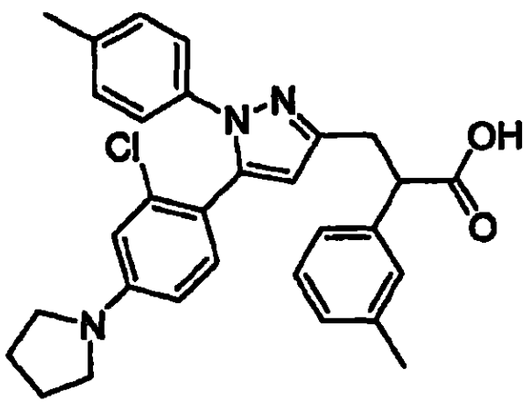
B. Acido 3-[5-(4-alilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico

A una solución del éster etílico del ácido 3-[5-(4-alilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (90 mg, 0.2 mmoles), se le agregó LiOH (14 mg, 0.58 mmoles, 3 equivalentes) en $THF/H_2O$ 2:1 (1 mL). Después de 3 horas a 45°C, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua), para proporcionar el compuesto deseado (70 mg, 77%). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}N_3O_2$, 451.23; m/z encontrada, 452.6 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.21-7.03 (m, 8H), 6.93 (d, J = 8.8, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.88-5.83 (m, 1H), 5.29-5.24 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 10.4, 5.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 15.0, 10.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 15.0, 5.1 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 95-101 se hacen de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Ejemplo 94 y el Esquema de Reacción L.

**EJEMPLO 95**

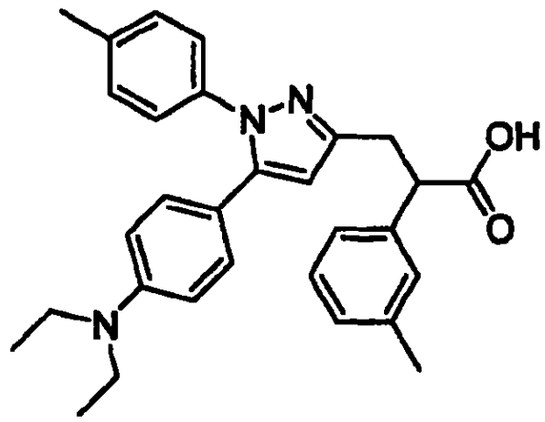



**Acido 3-[5-(2-cloro-4-pirrolidin-1-il-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 4.35 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{30}ClN_3O_2$, 499.20; m/z encontrada, 500.10 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.23-7.15 (m, 3H), 7.10-7.05 (m 5H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.12 (d, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 14.8, 9.0 Hz, 1H), 3.26-3.24 (m, 4H), 3.18 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 4H).

**EJEMPLO 96**

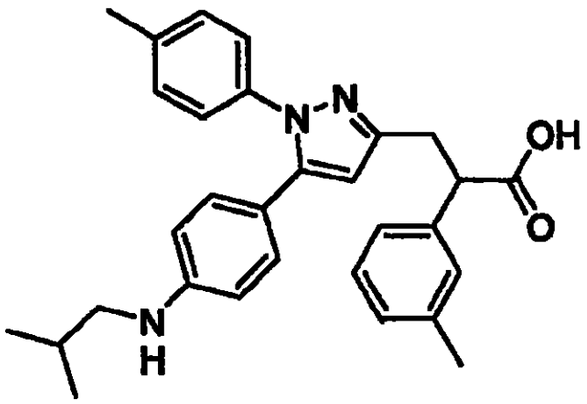


**Acido 3-[5-(4-dietilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.21 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{33}N_3O_2$, 467.26; m/z encontrada, 468.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.16 (m, 8H), 7.09-7.08 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 14.8, 9.3 Hz, 1H), 3.44 (c, J = 7.1 Hz, 4H), 3.11 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz).

**EJEMPLO 97**

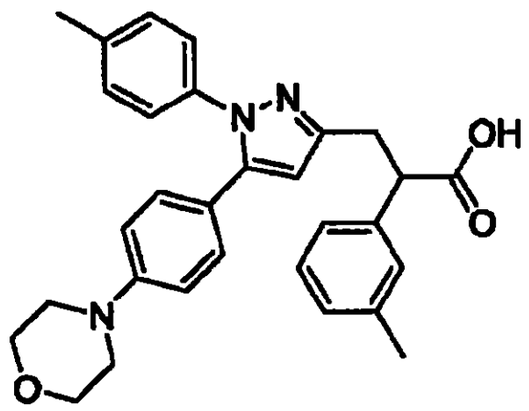


**Acido 3-[5-(4-isobutilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 4.02 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{33}N_3O_2$, 467.26; m/z encontrada, 468.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.20-6.99 (m, 8H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.07 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 14.8, 9.9 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.8, 5.5 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 0.96 (d J = 6.5 Hz, 6H).

**EJEMPLO 98**

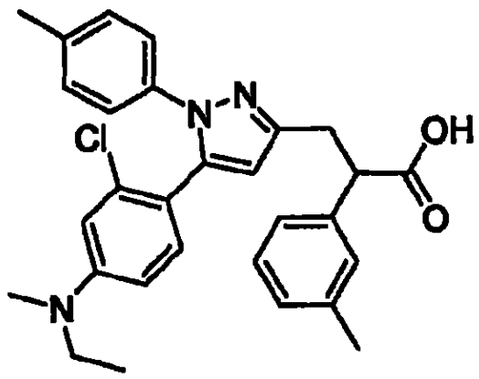


**Ácido 3-[5-(4-morfolin-4-il-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.86 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{31}N_3O_3$, 481.24; m/z encontrada, 482.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.21-7.09 (m, 8H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.08 (dd, J = 9.3, 5.8 Hz, 1H), 3.89-3.87 (m, 4H), 3.54 (dd, J = 14.8, 9.3 Hz, 1H), 3.23-3.22 (m, 4H), 3.13 (dd, J = 14.8, 5.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

**EJEMPLO 99**

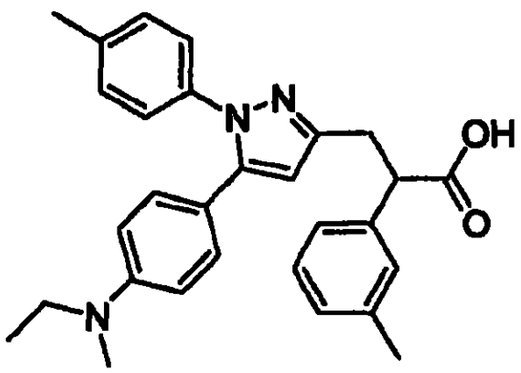


**Acido 3-{5-[2-cloro-4-(etil-metil-amino)-fenil]-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il}-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 4.13 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{30}ClN_3O_2$, 487.20; m/z encontrada, 488.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.24-7.15 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 5H), 6.96 (d. J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.12 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 14.8, 9.3 Hz, 1H), 3.39 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (dd, 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

**EJEMPLO 100**

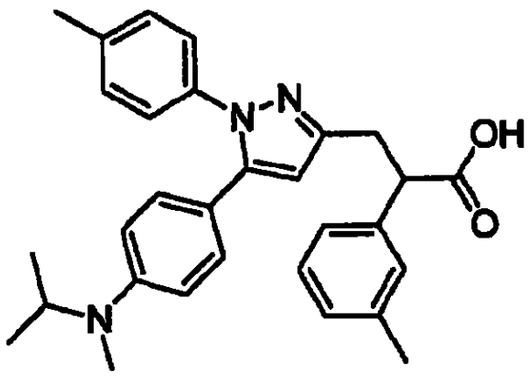


**Acido 3-(5-[4-(etil-metil-amino)-fenil]-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.29 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{31}N_3O_2$, 453.24; m/z encontrada, 454.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.26-7.08 (m, 12H), 6.23 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.52 (dd, J = 14.9, 9.3 Hz, 1H), 3.44 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 3.11 (dd, J = 14.9, 6.1 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

**EJEMPL 101**



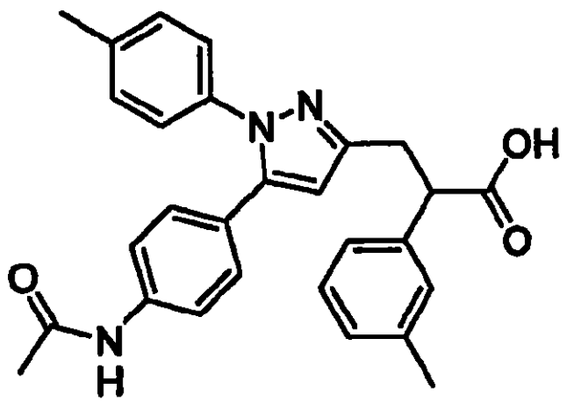
**Acido 3-{5-[4-(isopropil-metil-amino)-fenil]-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il}-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 4.06 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{33}N_3O_2$, 467.26; m/z encontrada, 468.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26-7.06 (m, 10H), 6.26 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 14.9, 9.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.9, 5.9 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

**EJEMPLO 102**

**(Amidación)**



**Acido 3-[5-(4-acetilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

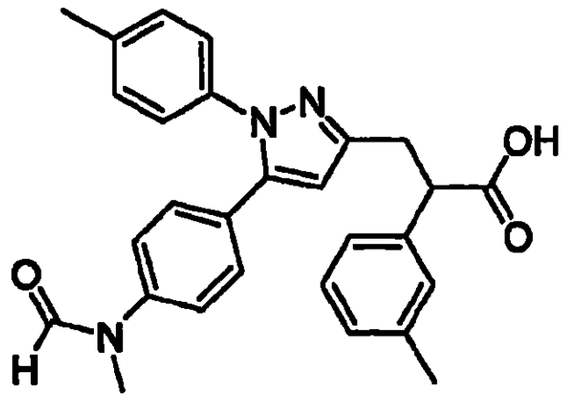
A una solución del éster etílico del ácido 3-[5-(4-bromo-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (Ejemplo 77, Paso C; 100 mg, 0.2 mmoles) en dioxano (0.6 mL), se le agregó CuI (3 mg, 0.02 mmoles, 10% en mol), (1R,2R)-N,N'-dimetil-ciclohexan-1,2-diamina (0.003 mL, 0.02 mmoles, 10% en mol), $K_2CO_3$ (55 mg, 0.40 mmoles, 2.0 equivalentes), y N-metilformamida (15 mg, 0.26 mmoles, 1.3 equivalentes). La mezcla se agitó a 110°C durante 14 horas, y a continuación se enfrió a 45°C antes de la adición de una solución de LiOH (28 mg, 1.2 mmoles, 3 equivalentes) en THF/$H_2O$ 2:1 (1 mL). Después de 3 horas a 45°C, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua), para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 50%). HPLC: $R_t$ = 3.62 (Método

A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{27}N_3O_3$, 453.21; m/z encontrada, 454.3 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.43-7.39 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.10-7.06 (m, 6H), 6.24 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 15.0, 10.0 Hz, 1H), 3.13-3.09 (dd, J = 15.0, 5.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.16 (S, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 103 y 104, se hicieron de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Ejemplo 102 y el Esquema de Reacción L.

**EJEMPLO 103**

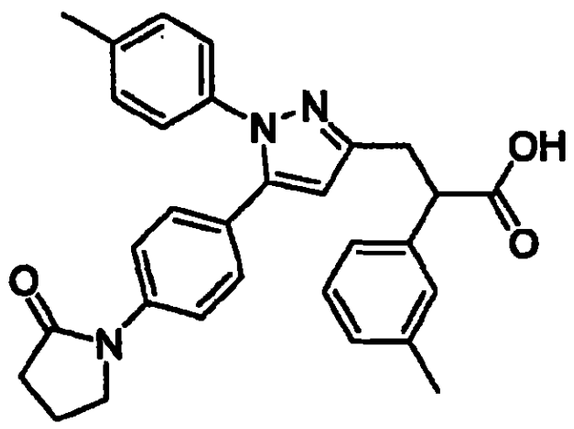


**Acido 3-(5-[4-(formil-metil-amino)-fenil]-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.64 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{27}N_3O_3$, 453.21; m/z encontrada, 454.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.50 (s, 1H), 7.25-7.08 (m, 8H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.11 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 15.0, 9.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

**EJEMPLO 104**

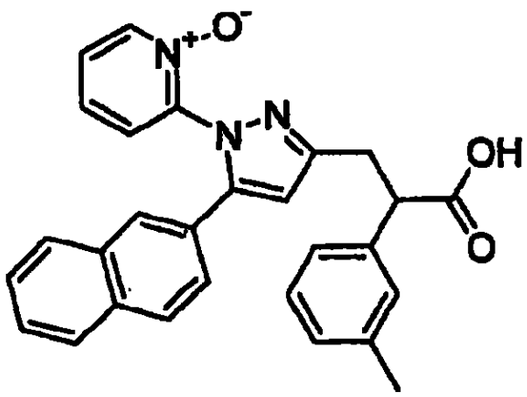



**Acido 3-[5-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenil]-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 3.75 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{29}N_3O_3$, 479.22; m/z encontrada, 480.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.09 (m, 8H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 9.3, 5.7 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 15.0, 9.3 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (quinteto, J = 8.0, 7.0 Hz, 2H).

**EJEMPLO 105**

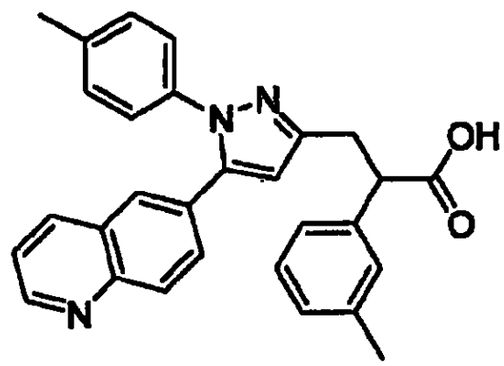


**Acido 3-[5-naftalen-2-il-1-(1-oxi-piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico**

A una solución de ácido 3-(5-naftalen-2-il-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico (Ejemplo 52; 10 mg, 0.02 mmoles) en THF (0.6 mL), se le agregó ácido m-cloroperbenzoico (7 mg, 0.03 mmoles, 1.5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y a continuación se diluyó con $CH_2Cl_2$ (2 mL). Se agregó una solución de NaOH 1N (1 mL), y la capa acuosa resultante se retroextrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 mL), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua), para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 60%). HPLC: $R_t$ = 1.17 (Método H). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{23}N_3O_3$, 449.17; m/z encontrada, 450.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.25 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 5H), 7.48-7.39 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.10 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.0, 5.7 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 15.0, 10.0, 1H), 3.12 (dd, J = 15.0, 5.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

**EJEMPLO 106**



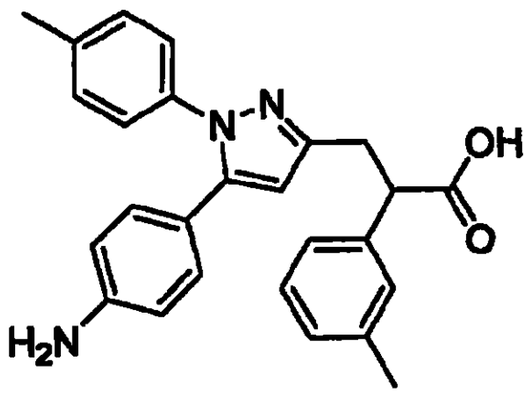
**Acido 3-(5-quinolin-6-il-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico**

A una solución del éster etílico del ácido 3-5-(4-alilamino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (Ejemplo 94, Paso A; 70 mg, 0.15 mmoles) en etanol (1 mL), se le agregó Pd/C al 10% (26 mg) y ácido metansulfónico (0.01 mL, 0.15 mmoles, 1 equivalentes). La mezcla se agitó a 65°C durante 2 horas. El catalizador se eliminó filtrando la mezcla de reacción a través de una almohadilla de CELITE®, y la almohadilla se enjuagó con EtOH (1.5 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se disolvió en THF/$H_2O$ 1:1 (1.5 mL), y se le agregó LiOH (10 mg, 0.45 mmoles, 3 equivalentes). Después de 3 horas a

45ºC, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua), para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 35%) junto con el ácido 3-[5-(4-amino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (20 mg, 35%). HPLC: $R_t$ = 3.18 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}N_3O_2$, 447.19; m/z encontrada, 448.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.43 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.12 (s, 4H), 6.42 (s, 1H), 4.17 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 14.9, 9.8 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 14.9, 5.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

## EJEMPLO 107



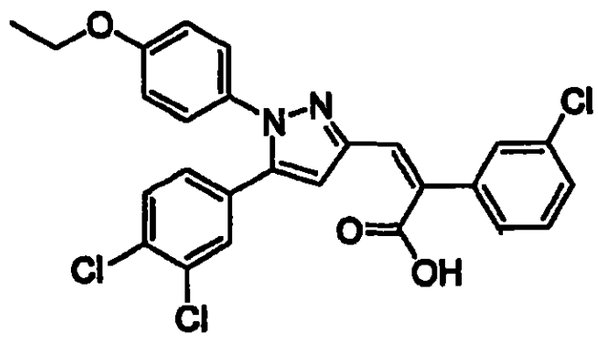

Acido 3-[5-(4-amino-fenil)-1-p-tolil-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico

Preparado de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Ejemplo 106. HPLC: $R_t$ = 3.16 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{25}N_3O_2$, 411.19; m/z encontrada, 412.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.30 (s, 2H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 4H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 14.6, 9.3 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 14.6, 6.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H).

## EJEMPLO 108

## (Preparación de Alquenos)



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

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

A una solución de peryodinano de Dess-Martin (2.0 g, 4.6 mmoles, 2.0 equivalentes) en $CH_2Cl_2$ (10 mL), se le agregó una solución de

[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol (preparado mediante el método del Ejemplo 1, Pasos A-C; 0.84 g, 2.3 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación la reacción se extinguió con NaOH 1M (10 mL), y la mezcla resultante se agitó hasta que se separaron las capas. La capa acuosa se retroextrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1M (20 mL), a continuación $H_2O$ (20 mL), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron para proporcionar el aldehído puro como un aceite marrón oscuro (0.59 g, 1.6 mmoles, 70%). TLC (gel de sílice, EtOAc/hexanos 1:1): $R_f$ = 0.62. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{14}Cl_2N_2O_2$, 360.04; m/z encontrada, 361 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (400 mHz, $CDCl_3$): 10.05 (s, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.0-6.97 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 4.06 (c, J = 7.0 Hz), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

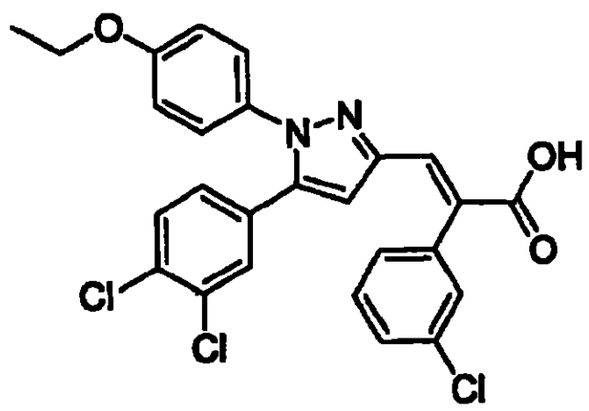
B. Acido 2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acrílico, estereoisómeros E y Z

A una mezcla de 5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído (0.33 g, 0.91 mmoles) y ácido 3-clorofenil acético (0.23 g, 1.4 mmoles), se le agregó anhídrido acético (0.8 mL) y TEA (0.8 mL). La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. El TEA se eliminó bajo presión reducida, y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice (MPLC, 0-5% de MeOH/$CH_2Cl_2$), para proporcionar exclusivamente el ácido

acrílico E como una espuma marrón (0.21 g, 46%). La espuma se disolvió a continuación en $CHCl_3$ (10 mL), y la solución se colocó en tubos de cuarzo y se sometió a luz UV durante la noche. El solvente se eliminó para proporcionar una mezcla 1:1 de los estereoisómeros E y Z. Los estereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua), para proporcionar los ácidos acrílicos Z (0.033 g, 0.064 mmoles, 15%) y E puros (0.043 g, 0.084 mmoles, 20%). Estereoisómero Z: TLC (gel de sílice, $CH_2Cl_2$/MeOH 9:1): $R_f$ = 0.26. HPLC: $R_t$ = 7.35 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{19}Cl_3N_2O_3$, 512.05; m/z encontrada, 511/513 $[M-H]^-$.

$^1$H RMN (400 mHz, $CDCl_3$): 7.49-7.47 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 5H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.04 (c, J = 7.0 Hz) 6.72 (s, 1H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

**EJEMPLO 109**

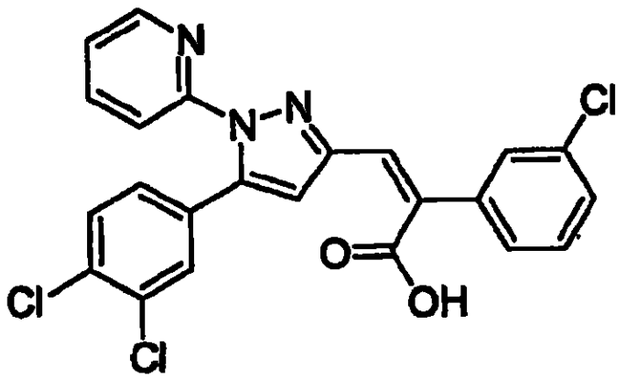


**Acido (E)-2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 8.58. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}N_3O_2$, 512.0; m/z encontrada, 513 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 mHz, $CDCl_3$): 8.09 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 7.14 (m, 3H), 6.86 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.03 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

**EJEMPLO 110**



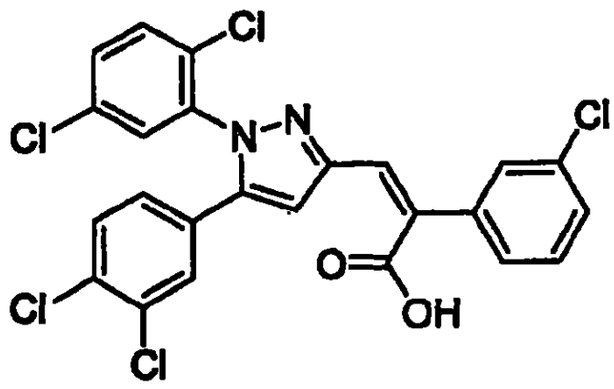
**Acido (Z)-2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

Este compuesto se preparó como se describió para el análogo del 4-etoxifenilo en el EJEMPLO 108, sustituyendo el [5-(3,4-dicloro-fenil)-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il]-metanol (preparado mediante el método del Ejemplo

1, Pasos A-C) por el [5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en el Paso A. TLC (gel de sílice, $CH_2Cl_2$/MeOH 9:1): $R_f$ = 0.19. HPLC: $R_t$ = 5.63 (Método l). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{14}Cl_3N_3O_2$, 469.02; m/z encontrada, 468/469 $[M-H]^-$.

$^1$H RMN (400 mHz, $CDCl_3$): 8.26-8.25 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.37-7.22 (m, 6H), 7.02 (s, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.74 (s, 1H).

**EJEMPLO 111**



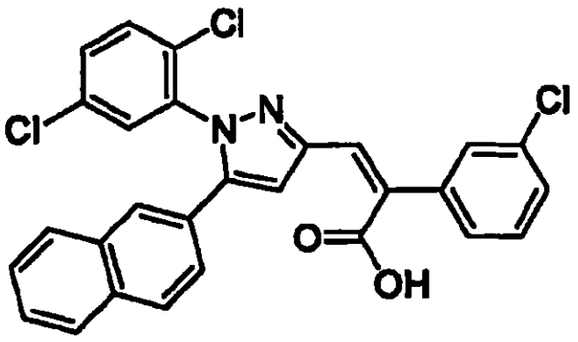

**Acido (Z)-2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

Este compuesto se preparó como se describió para el análogo de 4-etoxifenilo en el EJEMPLO 108, sustituyendo el [5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol por el [5-3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol en el Paso A. TLC (gel de sílice, $CH_2Cl_2$/MeOH

9:1): $R_f$ = 0.23. HPLC: $R_t$ = 7.95 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{13}Cl_5N_2O_2$, 535.94; m/z encontrada, 535/537 $[M-H]^-$.

$^1$H RMN (400 mHz, $CDCl_3$): 7.51-7.49 (m, 2H), 7.45-7.32 (m, 7H), 7.07 (s, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.82 (s, 1H).

**EJEMPLO 112**

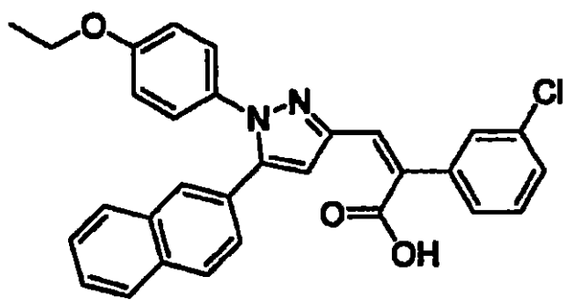


**Acido (Z)-2-(3-cloro-fenil)-3-[1-(2,5-dicloro-fenil)-5-naftalen-2-il-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 5.28 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{17}Cl_3N_2O_2$, 518.04; m/z encontrada, 519/521 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.83-7.72 (m, 4H), 7.54-7.51 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.35-7.33 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.87 (s, 1H).

**EJEMPLO 113**

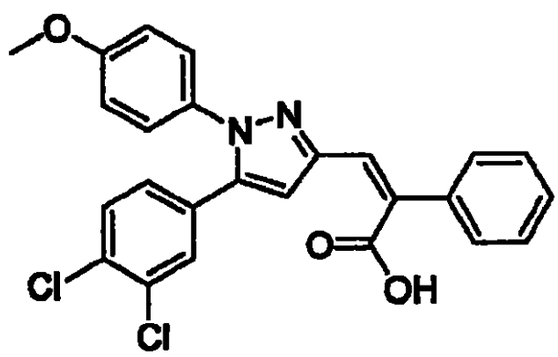


**Acido (Z)-2-(3-cloro-fenil)-3-[1-(4-etoxi-fenil)-5-naftalen-2-il-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 5.23 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{23}ClN_2O_3$, 494.14; m/z encontrada, 495.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.84-7.83 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.33-7.32 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.03 (c, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

**EJEMPLO 114**

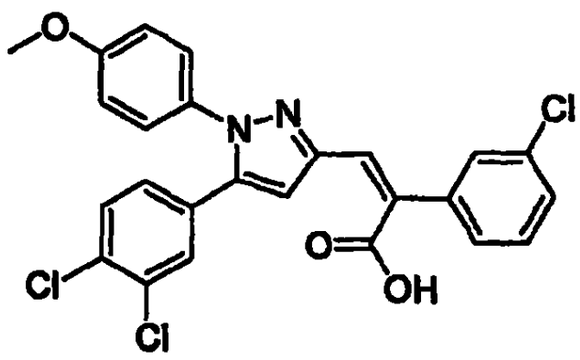


**Acido (Z)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-fenil-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 10.60 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{18}Cl_2N_2O_3$, 464.07; m/z encontrada, 465.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 5H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

**EJEMPLO 115**

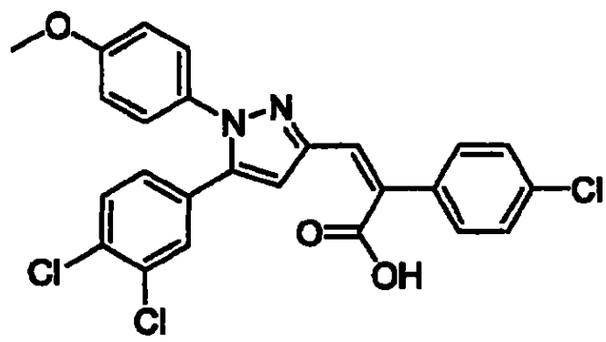



**Acido (Z)-2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 10.50 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{17}Cl_3N_2O_3$, 498.03; m/z encontrada, 499.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (s amplio, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

**EJEMPLO 116**

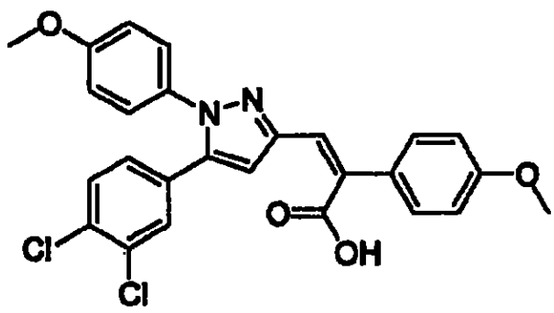


**Ácido (Z)-2-(4-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 10.50 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{17}Cl_3N_2O_3$, 498.03; m/z encontrada, 499.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.43-7.40 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

**EJEMPLO 117**

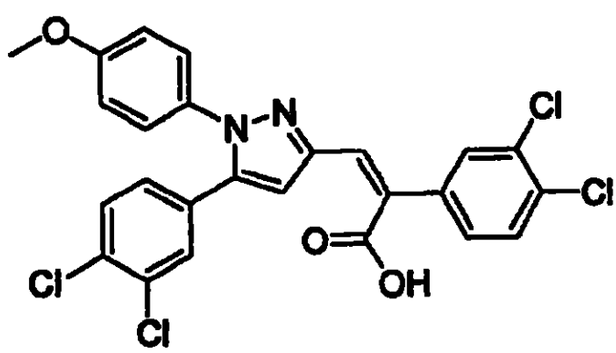


**Acido (Z)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-fenil)-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 5.60 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{20}Cl_2N_2O_4$, 494.08; m/z encontrada, 495.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

**EJEMPLO 118**

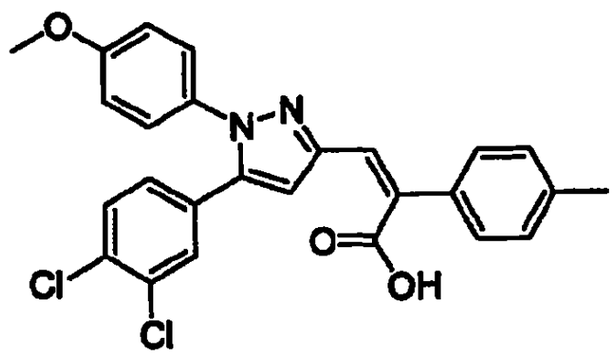


**Acido (Z)-2-(3,4-dicl ro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 6.20 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{16}Cl_4N_2O_3$, 531.99; m/z encontrada, 533.0 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.58 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 3.86 (s, 3H).

**EJEMPLO 119**

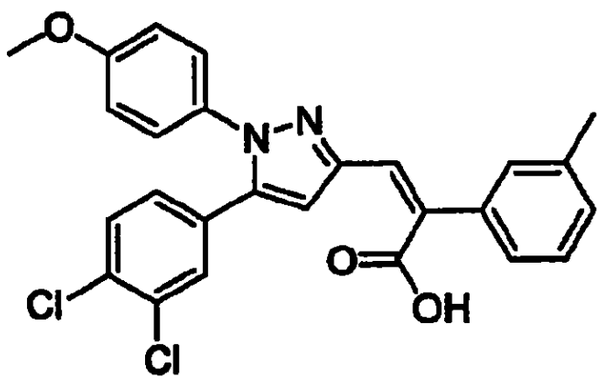



**Acido (Z)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-p-tolil-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 6.94 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{20}Cl_2N_2O_3$, 478.09; m/z encontrada, 479.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.40-7.38 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

**EJEMPLO 120**

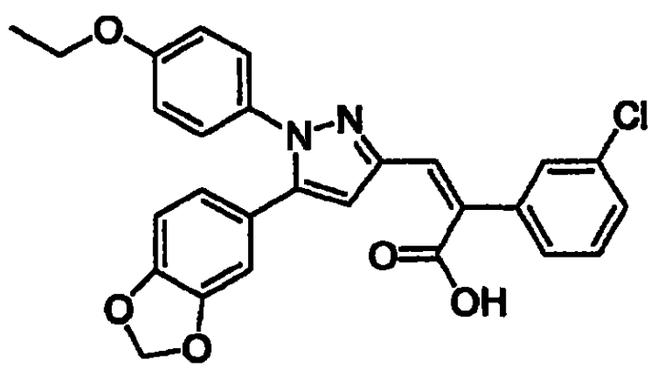


**Acido (Z)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 6.79 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{20}Cl_2N_2O_3$, 478.09; m/z encontrada, 479.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.40 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

**EJEMPLO 121**

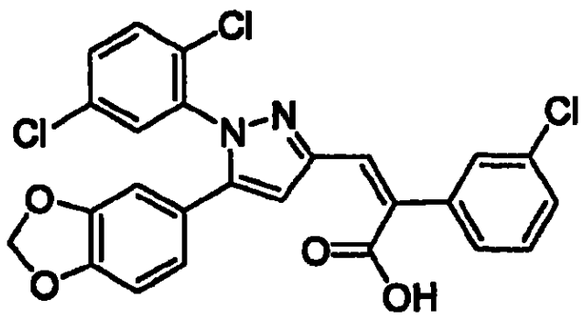


**Acido (Z)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 6.38 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{21}ClN_2O_5$, 488.11; m/z encontrada, 489.1 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.48 (s amplio, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 7.31-7.30 (m, 2H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.06 (c, J = 6.9 Hz, 2H), 1.44 (t, 6.9 Hz, 3H).

**EJEMPLO 122**



**Acido (Z)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-acrílico**

A. 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído

A una solución de peryodinano de Dess-Martin (2.3 g, 5.5 mmoles, 2.0 equivalentes) en $CH_2Cl_2$ (10 mL), se le agregó una solución de [5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-metanol (preparado mediante el método del Ejemplo 1, Pasos A-C; 1.0 g, 2.8 mmoles) en $CH_2Cl_2$ (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación la reacción se extinguió con NaOH 1M (10 mL), y la mezcla resultante se agitó hasta que se separaron las capas. La capa acuosa se retroextrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1M (20 mL), a continuación $H_2O$ (20 mL), se secaron ($MgSO_4$), y se concentraron para proporcionar el aldehído puro (1.04 g, 2.8

mmoles, 99%). HPLC: $R_t$ = 5.35 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_3$, 360.01; m/z encontrada, 361 $[M+H]^+$.

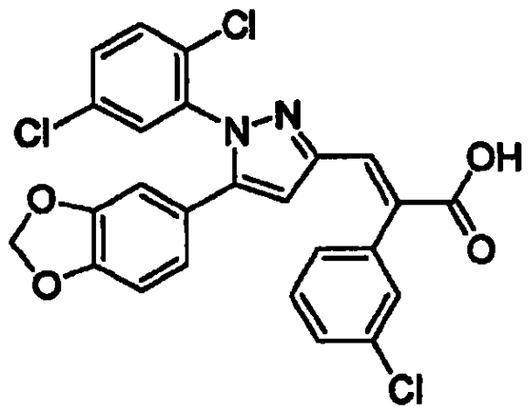
$^1H$ RMN (400 mHz, $CDCl_3$): 10.05 (s, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.7-7.26 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.97 (s, 2H).

B. Acido 3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-acrílico, estereoisómeros E y Z

A una mezcla del 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído (0.20 g, 0.55 mmoles) y ácido 3-clorofenil acético (0.19 g, 0.82 mmoles), se le agregó anhídrido acético (1.0 mL) y TEA (1.0 mL). La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. El TEA se eliminó bajo presión reducida, y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice (MPLC, MeOH/$CH_2Cl_2$ al 0-5%), para proporcionar exclusivamente el ácido acrílico E como una espuma marrón (0.14 g, 49%). La espuma se disolvió a continuación en $CHCl_3$ (10 mL), y la solución se colocó en tubos de cuarzo y se sometió a luz uv/vis durante la noche. El solvente se eliminó para proporcionar una mezcla 1:1 de los estereoisómeros E y Z. Los estereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua), para proporcionar los ácidos acrílicos Z (0.02 g, 0.04 mmoles, 15%) y E puros (0.03 g, 0.04 mmoles, 20%). Estereoisómero Z: HPLC: $R_t$ = 5.86 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{15}Cl_3N_2O_4$, 512.01; m/z encontrada, 513.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.48 (s amplio, 1H), 7.45 (s amplio, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.99 (s, 2H).

**EJEMPLO 123**

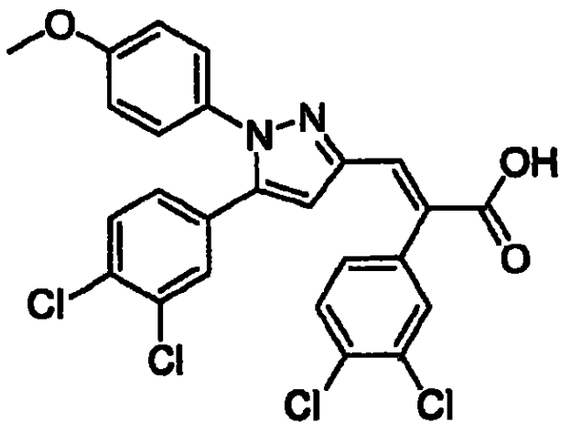


**Acido (E)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 4.82 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{15}Cl_3N_3O_2$, 512.0; m/z encontrada, 513 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 mHz, $CDCl_3$): 8.05 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.45-6.43 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.49 (s, 1H).

**EJEMPLO 124**

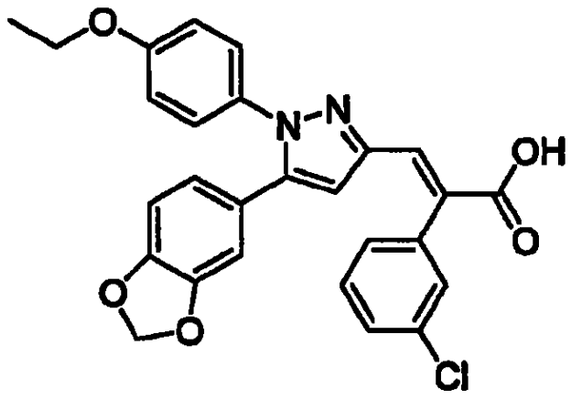


**Acido (E)-2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 6.22 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{16}Cl_4N_2O_3$, 531.99; m/z encontrada, 532.9 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

**EJEMPLO 125**



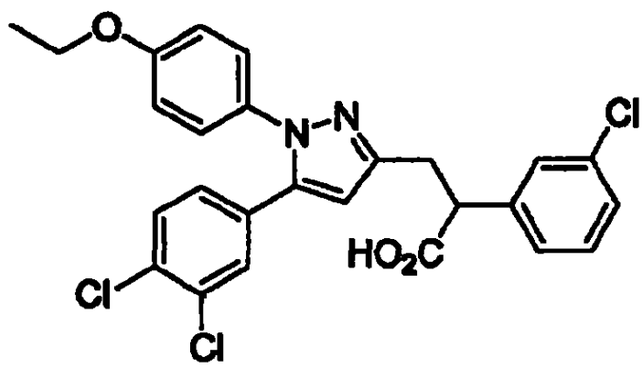
**Acido (E)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-acrílico**

HPLC: $R_t$ = 6.28 (Método I). MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{21}ClN_2O_5$, 488.11; m/z encontrada, 489.1 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 8.09 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.03 (c, J = 6.9 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

**EJEMPL 126**

**(Reducción)**



**Acido 2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

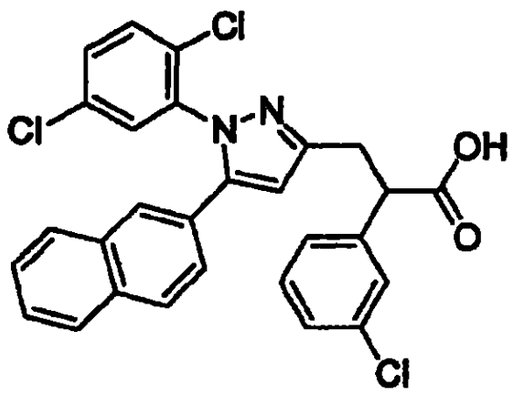
A una solución de ácido 2-(3-cloro-fenil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-etoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-acrílico (Ejemplo 108, Paso B; 0.043 g, 0.084 mmoles) en EtOH (5 mL), se le agregó tosilhidracina (0.22 g, 1.2 mmoles). A la solución amarilla clara se le agregó una mezcla de NaOAc (0.098 g, 1.2 mmoles) en $H_2O$ (1 mL). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante la noche, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con $H_2O$ (10 mL), y se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), y a continuación se concentraron para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua), para proporcionar el alcano puro como un aceite incoloro (10 mg, 23%). TLC (gel de sílice, $CH_2Cl_2$/MeOH

9:1): $R_f$ = 0.43. HPLC: $R_t$ = 10.7 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{21}Cl_3N_2O_3$, 514.06; m/z encontrada, 513 $[M-H]^-$.

$^1$H RMN (400 mHz, $CDCl_3$): 7.32-7.23 (m, 6H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.03 (c, J = 6.9 Hz, 2H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 6.7, 14.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 8.7, 14.7 Hz, 1H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 127 y 128 se hicieron de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Ejemplo 126 y el Esquema de Reacción H.

**EJEMPLO 127**

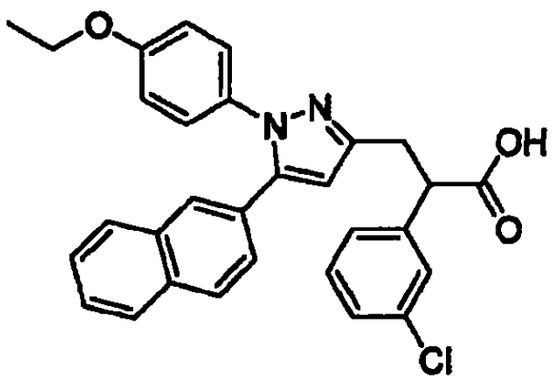



**Acido 2-(3-cloro-fenil)-3-[1-(2,5-dicloro-fenil)-5-naftalen-2-il-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

HPLC: $R_t$ = 4.77 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{19}Cl_3N_2O_2$, 520.05; m/z encontrada, 521/523 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.79-7.77 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 3H), 7.38-7.37 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 14.8, 8.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.8, 7.0 Hz, 1H).

**EJEMPLO 128**



**Acido 2-(3-cloro-fenil)-3-[1-(4-etoxi-fenil)-5-naftalen-2-il-1H-pirazol-3-il]-propiónico**

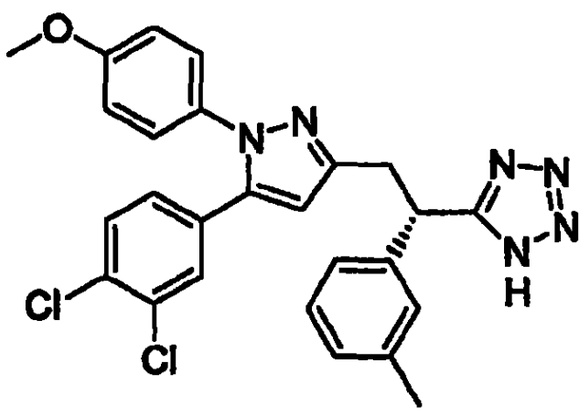
HPLC: $R_t$ = 5.07 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{25}ClN_2O_3$, 497.0; m/z 497.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 mHz, $CDCl_3$): 7.80-7.78 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 3H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.16 (dd, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 4.00 (c, J = 6.8 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 15.0, 9.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos 129-132, se hicieron de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción D.

**EJEMPLO 129**

**(Preparación de los Tetrazoles)**



**5-[(S)-2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil]-1H-tetrazol**

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

A un matraz de 3 cuellos de fondo redondo se le agregó ácido (S)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (Ejemplo 1; 5.0 g, 9.9 mmoles, 1.0 equivalentes), EDC (4.7 g, 24.7 mmoles, 2.5 equivalentes) y HOBT (3.3 g, 24.7 mmoles, 2.5 equivalentes) bajo nitrógeno. Se agregó N,N-dimetilformamida (50 mL), seguido por 3-aminopropannitrilo (1.9 g, 24.7 mmoles, 2.5 equivalentes) y

diisopropiletilamina (6.8 mL, 39.6 mmoles, 4.0 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, a continuación se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con HCl 1 N (100 mL), $H_2O$ (100 mL), bicarbonato de sodio al 10% (100 mL), $H_2O$ (100 mL), a continuación salmuera (100 mL), y se secó (sulfato de sodio). El solvente se eliminó a continuación bajo presión reducida, proporcionando la amida deseada (5.35 g, 99%), la cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. HPLC: $R_t$ = 7.89 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{28}Cl_2N_4O_2$, 532.14; m/z encontrada, 533.3 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.31-7.30 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.19 (s amplio, 1H), 7.16-7.14 (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), 3.56-3.50 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

B. 3-(5-[(S)-2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil]-tetrazol-1-il)-propionitrilo

Un matraz de 3 cuellos de fondo redondo se cargó con (S)-N-(2-ciano-etil)-3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionamida (4.0 g, 7.5 mmoles, 1.0 equivalentes) y trifenil fosfina (4.91 g, 18.8 mmoles, 2.5 equivalentes) bajo nitrógeno. Se agregó acetonitrilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron. La solución se enfrió a continuación a 0°C, y se le agregó

lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (3.79 mL, 18.8 mmoles, 2.5 equivalentes) vía una jeringa. Después, la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, se le agregó trimetilsilil azida (3.0 mL, 22.5 mmoles, 3 equivalentes) vía una jeringa durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, y a continuación se agitó a 50°C durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación a 0°C, y se le agregó una solución de nitrito de sodio (685 mg) en agua (3.3 mL). Después de 20 minutos, se le agregó una solución de nitrato de amonio férrico (5.5 g) en agua (15.5 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. La mezcla se agregó a continuación a agua (200 mL), y la solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo al 25%/diclorometano), proporcionando el tetrazol protegido deseado (2.1 g, 50%). HPLC: $R_t$ = 8.18 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{25}Cl_2N_7O$, 557.15; m/z encontrada, 558.3 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.17-7.15 (m, 3H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.89-6.86 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 4.75 (dd, J = 10.2, 5.3 Hz, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 15.2, 10.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 15.2, 5.3 Hz, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.53-2.49 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

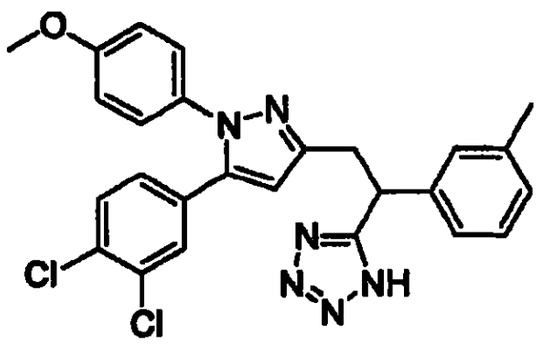
C. 5-[(S)-2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil]-1H-tetrazol.

A una solución de 3-(5-[(S)-2-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil]-tetrazol-1-il)-propionitrilo (1.5 g, 2.7 mmoles) en diclorometano (25 mL), se le agregó DBU (2.9 mL, 18.9 mmoles, 7.0 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se agregó diclorometano (200 mL), y la mezcla resultante se lavó con HCl 1 N (2 x 100 mL), a continuación agua (100 mL), se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano/acetato de etilo al 50%), para proporcionar el compuesto del título (1.3 gramos, 95%). HPLC: $R_t$ = 5.31 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{22}Cl_2N6O$, 504.12; m/z encontrada, 505.3 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (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), 6.95-6.94 (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, 1H), 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 (s, 3H).

**EJEMPLO 130**

**(Preparación de los Tetrazoles)**



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

A. 3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionitrilo

A una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (14.0 mL, solución 1.0 M en THF, 1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (56.0 mL) a 0°C, se le agregó cianuro de 3-metilbencilo (1.84 g, 14.0 mmoles, 1.0 equivalentes). Esta mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se agregó a una solución de 3-bromometil-5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol (preparado como en el Método 1; 5.78 g, 14.0 mmoles, 1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (56.0 mL), y se dejó agitar durante 2 horas. La reacción se extinguió con cloruro de amonio saturado acuoso (10.0 mL), y la mezcla resultante se diluyó con agua (200 mL), y se extrajo con éter dietílico (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos se secaron ($Na_2SO_4$), y se

concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos al 25%), para proporcionar el intermediario del título (2.76 g, 43%). HPLC: $R_t$ = 13.44 (Método G). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{21}Cl_2N3O$, 461.11; m/z encontrada, 462.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

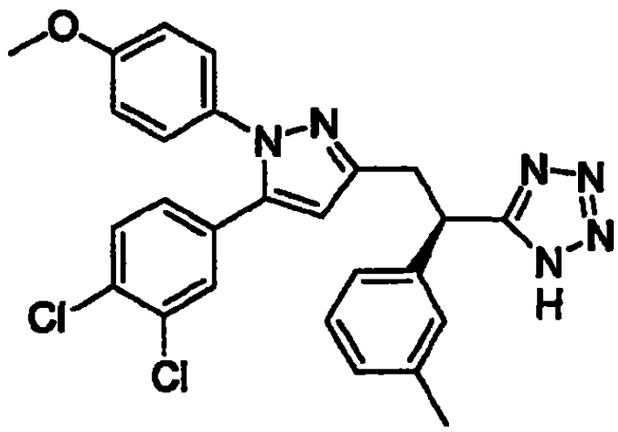
B. 5-[2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil]-1H-tetrazol.

A un matraz a presión de 48 mL (Chemglass), se le agregó N,N-dimetilformamida (25.0 mL), 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionitrilo (2.76 g, 5.97 mmoles, 1.0 equivalentes), cloruro de amonio (1.58 g, 29.8 mmoles, 5.0 equivalentes) y azida de sodio (1.94 g, 29.8 mmoles, 5.0 equivalentes). El recipiente con tapa atornillada se selló y se colocó a continuación en un baño de aceite calentado a 90°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó el pH con ácido fórmico, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 50 mL), a continuación salmuera (50 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se

concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (metanol/diclorometano al 5%), para proporcionar el compuesto del título (1.9 g, 63%). HPLC: $R_t$ = 3.09 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{22}Cl_2N_6O$, 504.12; m/z encontrada, 505.1 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 3H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (dd, J = 14.8, 9.3 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 14.8, 6.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

**EJEMPLO 131**



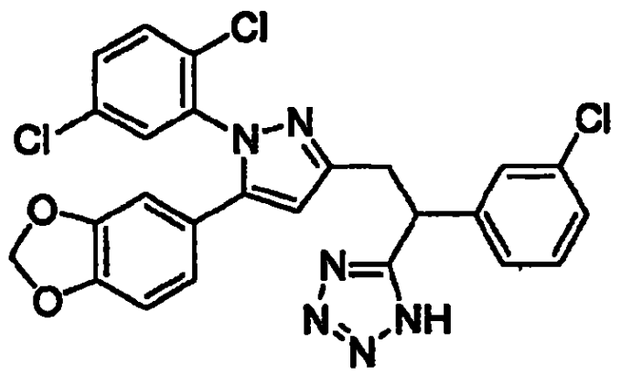
**5-[(R)-2-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-1-m-tolil-etil]-1H-tetrazol**

Este compuesto se obtuvo mediante separación por HPLC quiral de los dos enantiómeros (Método C), a partir de la mezcla racémica preparada

en el Ejemplo 130. HPLC: $R_t$ = 5.31 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{22}Cl_2N_6O$, 504.12; m/z encontrada, 505.3 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 3H), 7.21 (t, J =7.7Hz, 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, 1H), 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 (s, 3H).

## EJEMPLO 132




**5-[2-[5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-1-(3-cloro-fenil)-etil]-1H-tetrazol**

Este compuesto se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 130, sustituyendo el 5-benzo[1,3]dioxol-5-il-3-bromometil-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol (preparado como en el Método 1) por el 3-bromometil-5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol en el paso A.

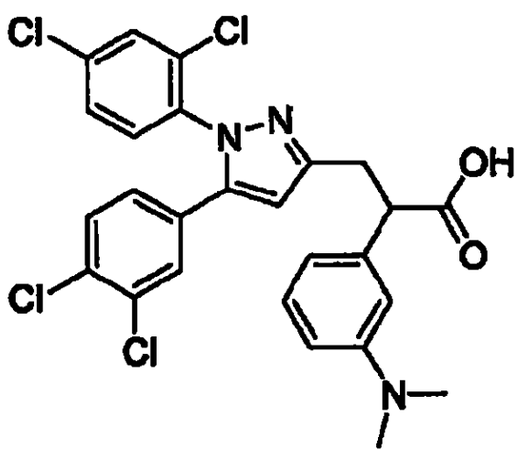
HPLC: $R_t$ = 5.21 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{17}Cl_3N_6O_2$, 538.05; m/z encontrada, 539.0 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.46-7.41 (m, 2H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.70 (d, J =7.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.17 (s amplio, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.02 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 15.1, 8.8 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 15.1, 4.4 Hz, 1H).

Los compuestos de los Ejemplos 133 y 134, se hicieron de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción J.

**EJEMPLO 133**

**(Ester-Arilación)**




**Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-dimetilamino-fenil)-propiónico**

A. Sal de bis-litio del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-6-hidroxi-4-oxo-hex-5-enoico

Se cargó un matraz de 3 cuellos con éter dietílico (120 mL) y bis(trimetilsilil)amida de litio (10.0 g, 59.9 mmoles, 2.0 equivalentes), bajo nitrógeno. La suspensión se enfrió a -78°C, a continuación se le agregó gota a gota una solución de 1-(3,4-dicloro-fenil)-etanona (11.3 g, 59.9 mmoles, 2.0 equivalentes) en éter dietílico (120 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, a continuación se le agregó gota a gota una solución de anhídrido succínico (3.0 g, 29.9 mmoles, 1.0 equivalentes) en éter dietílico (60 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 16 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico (2 x 60 mL), y se secó, proporcionando un polvo amarillo (9.48 g, 99%), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación o caracterización.

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

A un matraz de fondo redondo se le agregó la sal de bis-litio del ácido 6-(3,4-dicloro-fenil)-6-hidroxi-4-oxo-hex-5-enoico (9.48 g, 31.3 mmol, 1.0 equivalentes), clorhidrato de 2,4-dicloro-fenil hidracina (6.66 g, 31.3 mmoles, 1.0 equivalentes) y EtOH (250 mL) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El solvente se eliminó, y el residuo crudo se repartió entre HCl al 5% y éter dietílico (200 mL cada uno). Las

capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), a continuación salmuera (100 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/diclorometano al 25%), proporcionó el intermediario del título (4.5 g, 33%). HPLC: $R_t$ = 3.04 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{12}Cl_4N_2O_2$, 427.97; m/z encontrada, 429/431 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.20 (s amplio, 1H), 7.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.73 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.4 Hz, 2H).

C. Ester ter-butílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico

A un matraz de 3 cuellos de fondo redondo equipado con un condensador de aire, se le agregó ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-(2,4-dicloro-fenil)-1-pirazol-3-il]-propiónico (1.0 g, 2.3 mmoles, 1.0 equivalentes) y tolueno (23 mL), bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 80°C, a continuación se le agregó gota a gota N,N-dimetil-di-ter-butilacetal (2.36 g, 11.6 mmoles, 5.0 equivalentes) (puro). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 hora, a continuación se le agregó N,N-dimetil-di-ter-butilacetal adicional (2.36 g, 11.6 mmoles, 5.0 equivalentes). Esta mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre

agua (100 mL) y éter (100 mL). La capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 1 M (50 mL), agua (50 mL), a continuación salmuera (50 mL), se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó a continuación mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos al 20%), para proporcionar el éster deseado (1.1 g, >99%). HPLC: $R_t$ = 3.59 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}Cl_4N_2O_2$, 484.03; m/z encontrada, 485.0 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

D. Ester ter-butílico el ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-dimetilamino-fenil)-propiónico

A una mezcla de acetato de paladio (II) (3 mg, 5% en mol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (10 mg, 5% en mol) y bis(trimetilsilil)amida de litio (0.55 mL, 0.55 mmoles, 1.1 equivalentes, solución 1.0 M en tetrahidrofurano) en tolueno (0.5 mL) bajo nitrógeno a -10°C, se le agregó una solución de éster ter-butílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-propiónico (243 mg, 0.50 mmoles, 1.0 equivalentes) en tolueno (1.0 mL). Esta mezcla se agitó a -10°C durante 10 minutos, a continuación se le agregó (3-bromo-fenil)-dimetil-amina (42 mg, 0.21 mmoles, 0.45 equivalentes) en tolueno (0.5 mL). La solución resultante

se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la reacción se extinguió con cloruro de amonio saturado acuoso (1.0 mL). Se agregó agua (10.0 mL), y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (2 x 10 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el éster del ácido aril acético deseado (20 mg, 16%). MS (ESI): masa calculada para $C_{30}H_{29}Cl_4N_3O_2$, 603.10; m/z encontrada, 604.1 $[M+H]^+$.

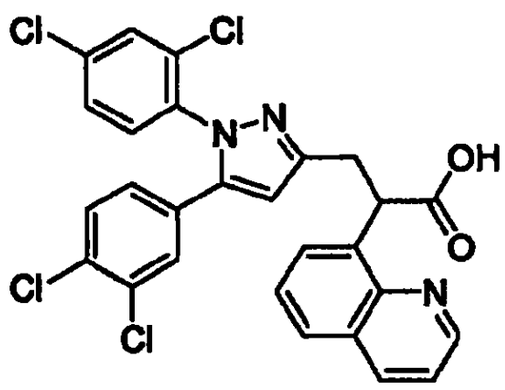
E. Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-dimetilamino-fenil)-propiónico

Se disolvió el éster ter-butílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-dimetilamino-fenil)-propiónico (20 mg, 0.03 mmoles) en ácido trifluoroacético/diclorometano 1:1 (1.0 mL), y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo crudo se disolvió en acetonitrilo/agua 1:1 (2.0 mL). La solución se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (18 mg, >99%). HPLC: $R_t$ = 2.60 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{21}Cl_4N_3O_2$, 547.04; m/z encontrada, 548/550 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 7.81 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 3H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J =7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J

= 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.64 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 15.1, 9.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 15.1, 6.6 Hz, 1H), 2.91 (s, 6H).

**EJEMPLO 134**

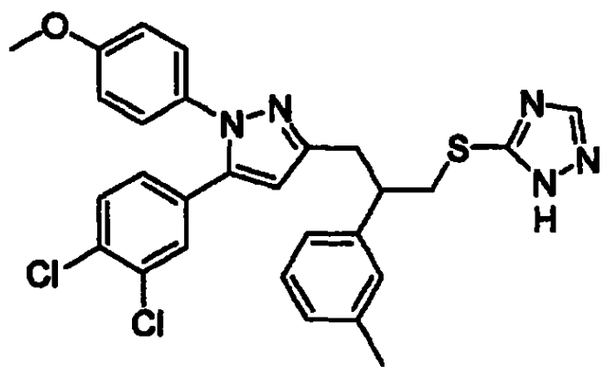


**Acido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-quinolin-8-il-propiónico**

El compuesto del título se preparó como se describió en el Ejemplo 133, sustituyendo la 8-bromo-quinolina por (3-bromo-fenil)-dimetil-amina en el Paso D. HPLC: $R_t$ = 2.99 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{17}Cl_4N_3O_2$, 555.01; m/z encontrada, 556.1 $[M+H]^+$.

Los compuestos de los Ejemplos 135-138, se hicieron de acuerdo a los métodos sintéticos definidos en el Esquema de Reacción I.

**EJEMPLO 135**



**5-{3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propilsulfanil}-1H-[1,2,4]-triazol**

A. 3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propan-1-ol

A un matraz de 3 cuellos de fondo redondo cargado con nitrógeno, se le agregó el éster etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (véase el Método 2, producto antes de la hidrólisis; 798 mg, 1.57 mmoles, 1.0 equivalentes) y tetrahidrofurano (6.0 mL). La mezcla se enfrió a -78°C, a continuación se le agregó gota a gota hidruro de diisobutil aluminio (4.7 mL, solución 1.0 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 1 hora. La mezcla se vertió lentamente a continuación en una solución saturada acuosa de sal de Rochelle (50 mL). Se agregó éter dietílico (50 mL), y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. La capa orgánica se secó ($Na_2SO_4$) y se

concentró bajo presión reducida, para proporcionar 732 mg del alcohol deseado, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

B. 3-(3-Bromo-2-m-tolil-propil)-(3,4-dicloro-fenil)-(4-metoxifenil)-1H-pirazol

A un matraz de 3 cuellos de fondo redondo se le agregó tribromuro de fósforo (599 mg, 2.77 mmoles, 1.5 equivalentes) y diclorometano (10 mL). La mezcla se enfrió a 0°C, a continuación se le agregó una solución de 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propan-1-ol (690 mg, 1.48 mmoles, 1.0 equivalentes) en diclorometano (3.0 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 16 horas. La mezcla resultante se cargó directamente en una columna de gel de sílice, y se purificó mediante cromatografía (acetato de etilo/hexanos al 25%), proporcionando el bromuro deseado (480 mg, 61%). HPLC: $R_t$ = 3.80 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}BrCl_2N_2O$, 528.04; m/z encontrada, 529.0 $[M+H]^+$.

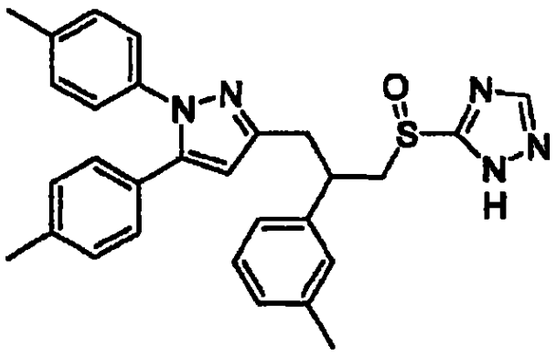
C. 5-[3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propilsulfanil]-1H-[1,2,4]-triazol

A una suspensión de hidruro de sodio (4.0 mg, dispersión en aceite al 60%) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL) a 0°C, se le agregó una solución de 2H-[1,2,4] triazol-3-tiol (10.0 mg, 0.1 mmoles, 1.1 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos,

a continuación se le agregó una solución de 3-(3-bromo-2-m-tolil-propil)-5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol (48 mg, 0.09 mmoles, 1.0 equivalentes) en N,N-dimetilformamida (1.0 mL). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 2 horas. La reacción se extinguió con cloruro de amonio saturado acuoso (1.0 mL), y la mezcla resultante se diluyó con agua (10.0 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL), a continuación salmuera (10 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa, para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 80%). HPLC: $R_t$ = 3.26 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{25}Cl_2N_5OS$, 549.12; m/z encontrada, 550.1 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 8.32 (s amplio, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 5H), 6.95 (dd, J = 8.4, 21. Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 12.9, 6.3 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 12.7, 8.2 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.07 (dd, J = 14.9, 6.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.9, 8.2 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

**EJEMPLO 136**



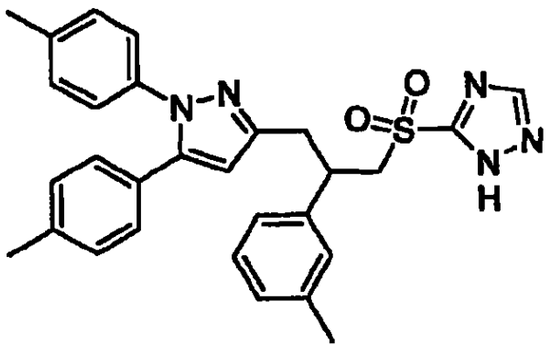
**5-[3-(1,5-Di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propan-1-sulfinil]-1H-[1,2,4] triazol**

A una solución fría (0°C, baño de hielo) de 5-[3-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propilsulfanil]-1H-[1,2,4]triazol (177 mg, 0.37 mmoles, 1.0 equivalentes) [preparada sustituyendo el éster etílico del ácido 3-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propiónico (véase el Método 2, producto antes de la hidrólisis) por el éster etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico en el Paso A del Ejemplo 135] en diclorometano (2.0 mL), se le agregó ácido 3-cloroperoxi benzoico (90 mg, 0.41 mmoles, 1.1 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos, se agitó a 40°C durante 1 hora, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida, y el producto crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa, proporcionando el triazol sulfinilo deseado (165 mg, 90%). HPLC: $R_t$

= 2.88 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}N_5OS$, 495.21; m/z encontrada, 496.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 8.79 (s, 1H), 7.00-7.23 (m, 12 H), 6.30 (s, 0.5H), 6.14 (s, 0.5H), 3.81 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 0.5H) 3.72 (dd, J = 12.9, 7.0 Hz, 0.5H), 3.37-3.60 (m, 1.5H), 3.28-3.25 (m, 0.5H), 2.97-3.15 (m, 2.0H), 2.31-2.27 (m, 9H).

**EJEMPLO 137**



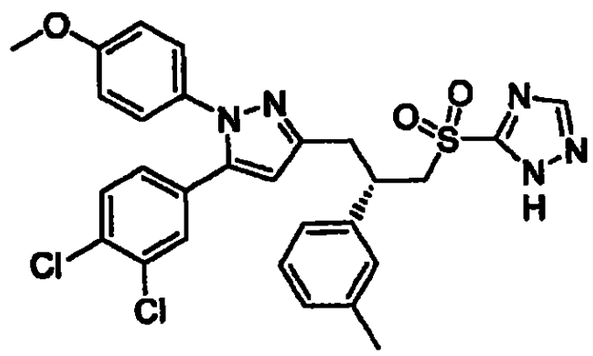
**5-[3-(1,5-Di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propan-1-sulfonil]-1H-[1,2,4]triazol**

Se agregó a un matraz 5-[3-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-2-m-tolil-propan-1-sulfinil]-1H-[1,2,4]triazol (Ejemplo 136; 25 mg, 0.05 mmoles), peróxido de hidrógeno (0.15 mL, solución al 30% en agua) y ácido acético (0.1 ml). La mezcla se calentó a 50°C durante 24 horas, y a continuación se enfrió. Se agregó metanol (0.5 mL) y N,N-dimetilformamida (0.5 mL) para disolver el precipitado resultante. Esta solución se purificó a continuación

directamente mediante cromatografía en fase inversa, proporcionado el compuesto del título (24 mg, 95%). HPLC: $R_t$ = 2.97 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{29}N_5O_2S$, 511.20; m/z encontrada, 512.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 14.87 (s amplio, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 3H), 7.01-6.99 (m, 3H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.91 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

**EJEMPLO 138**



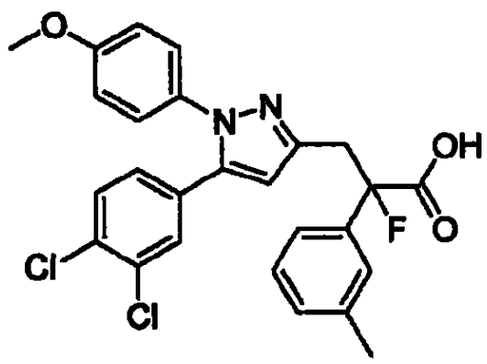
**5-[(S)-3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propan-1-sulfonil)-1H-[1,2,4]triazol**

El compuesto del título se preparó como se definió en el Ejemplo 137, sustituyendo el enantiómero S del éster etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico [disponible mediante separación quiral del éster preparado en el Método 2] por el éster

etílico racémico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico en el Paso A. HPLC: $R_t$ = 2.94 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{25}Cl_2N_5O_3S$, 581.11; m/z encontrada, 582.3 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 14.87 (s amplio, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96-7.04 (m, 6H), 6.36 (s, 1H), 3.92 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.09 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

**EJEMPLO 139**




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

A. Ester etílico el ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-fluoro-2-m-tolil-propiónico

A un matraz de fondo redondo que contenía bis(trimetilsilil)amida de litio (0.47 mL, solución 1.0 M en tetrahidrofurano), y tetrahidrofurano (1.5

mL) a 0ºC bajo nitrógeno, se le agregó el éster etílico del ácido 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propiónico (Método 2, producto antes de la hidrólisis; 200 mg, 0.39 mmoles, 1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (1.5 mL). La mezcla se dejó agitar a 0ºC durante 1 hora, a continuación se le agregó una solución de sultam-F (109 mg, 0.51 mmoles, 1.5 equivalentes) en tetrahidrofurano (1.5 mL), y la solución resultante se agitó a 0ºC durante 2 horas. La reacción se extinguió con cloruro de amonio saturado acuoso (5 mL), y la mezcla resultante se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (10 mL), a continuación salmuera (10 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa proporcionando el éster alfa-fluoro deseado (164 mg, 80%). HPLC: $R_t$ = 3.66 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{25}Cl_2FN_2O_3$, 526.12; m/z encontrada, 527.2 $[M+H]^+$.

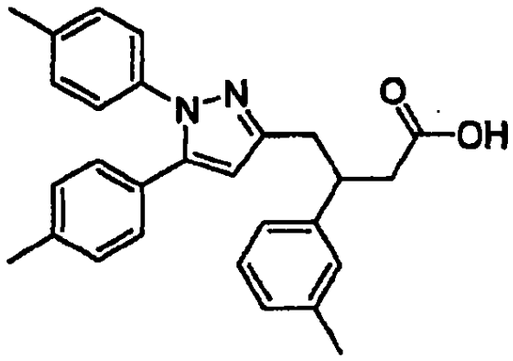
B. Acido 3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil-1H-pirazol-3-il]-2-fluoro-2-m-tolil-propiónico

El compuesto del título se hizo como se definió en el Método 2 (Esquema de Reacción A), mediante la hidrólisis del éster descrito en el Paso A. HPLC: $R_t$ = 3.34. MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{21}Cl_2FN_2O_3$, 498.09; m/z encontrada, 499.1 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.1 Hz,

1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42 (dd, J = 17.0, 15.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H).

**EJEMPLO 140**



**Acido 4-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-3-m-tolil-butírico**

A. 4-(-Di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-3-m-tolil-butironitrilo

A un frasco de tapa atornillada, se le agregó 3-(3-bromo-2-m-tolil-propil)-1,5-di-p-tolil-1H-pirazol (preparado mediante el método del Ejemplo 67; 300 mg, 0.65 mmoles, 1.0 equivalentes), cianuro de sodio (160 mg, 3.3 mmoles, 5.0 equivalentes) y N,N-dimetilformamida (3.0 mL). La mezcla sellada se calentó a continuación a 100°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con éter dietílico (3 x 10 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (4 x 10 mL), a continuación salmuera (10 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó

mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos al 25%), proporcionando el nitrilo deseado (171 mg, 65%). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{27}N_3$, 405.22; m/z encontrada, 406.2 $[M+H]^+$.

B. Ester metílico del ácido 4-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-3-m-tolil-butírico

Se agregó a un matraz 4-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-3-*m*-tolil-butironitrilo (100 mg, 0.24 mmoles), ácido sulfúrico concentrado (1.5 mL) y metanol (1.5 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en hielo (20 g), y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. La solución resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 mL), a continuación salmuera (10 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa, proporcionando el éster deseado (86 mg, 82%). HPLC: $R_t$ = 3.43 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{30}N_2O_2$, 438.23; m/z encontrada, 439.2 $[M+H]^+$.

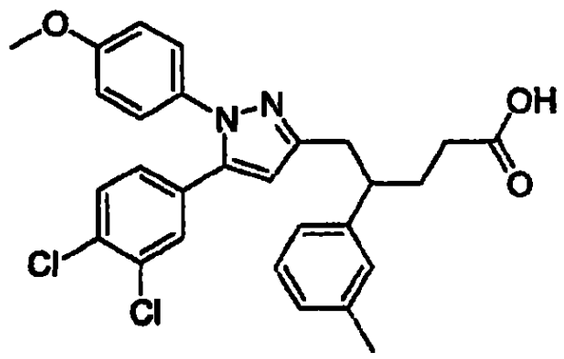
$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01-7.13 (m, 11H), 6.15 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.54-3.52 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 6H).

C. Acido 4-(1,5-di-p-tolil-1H-pirazol-3-il)-3-m-tolil-butírico

El compuesto del título se sintetizó mediante el Método 2 (Esquema de Reacción A) por hidrólisis del éster descrito en el Paso B. HPLC: $R_t$ = 3.14 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{28}N_2O_2$, 424.22; m/z encontrada, 425.8 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 12.00 (s amplio, 1H), 6 98-7.19 (m, 12H), 6.23 (s, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 15.5, 5.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, J =15.6, 9.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 6H).

**EJEMPLO 141**




**Acido 5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-4-m-tolil-pentanoico**

A. 3-[5-(3,4-Dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionaldehído

A un matraz que contenía 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propan-1-ol (preparado mediante el método del

Ejemplo 67; 50 mg, 0.11 mmoles, 1.0 equivalentes) y diclorometano (2.0 mL), se le agregó el reactivo de Dess-Martin (89 mg, 0.21 mmoles, 2.0 equivalentes) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (5.0 mL) que contiene pentahidrato de tiosulfato de sodio (5.0 equivalentes con relación al reactivo de Dess-Martin). La mezcla resultante se diluyó a continuación con diclorometano (3.0 mL), y se agitó vigorosamente durante 2 horas. La capa orgánica resultante se lavó con agua (5.0 mL), a continuación salmuera (5.0 mL), se secó ($Na_2SO_4$), y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el aldehído deseado, el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación. $R_t$ = 3.57 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{22}Cl_2N_2O_2$, 464.11; m/z encontrada, 465.0 $[M+H]^+$.

B. Ester metílico del ácido 5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-4-m-tolil-pent-2-enoico

A una suspensión de hidruro de sodio (30 mg, dispersión en aceite al 60%) en tetrahidrofurano (1.5 mL) a 0°C, se le agregó dietilfosfonoacetato de metilo (0.13 mL, 0.69 mmoles, 1.0 equivalentes) puro. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, a continuación se le agregó una solución de 3-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-m-tolil-propionaldehído (320 mg, 0.69 mmoles, 1.0 equivalentes) en tetrahidrofurano (1.5 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó 1 hora. La reacción se extinguió con 2 mL de agua, y la mezcla

resultante se diluyó con cloruro de amonio saturado acuoso (10 mL), a continuación se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (20 mL), a continuación salmuera (20 mL), se secaron ($Na_2SO_4$), y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (acetato de etilo/hexanos al 25%), proporcionando el éster metílico (150 mg, 45%). HPLC: $R_t$ = 3.70 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{26}Cl_2N_2O_3$, 520.13; m/z encontrada, 521.2 $[M+H]^+$.

C. Ester metílico del ácido 5-[5-(3,4-dicloro-fenil0-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-4-m-tolil-pentanoico

A un matraz que contenía acetato de etilo (1.0 mL), etanol (1.0 mL), y una cantidad catalítica de níquel Raney, se le agregó el éster metílico del ácido 5-[5-(3,4-dicloro-fenil)-1-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-4-m-tolil-pent-2-enoico (92 mg, 0.17 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo $H_2$ (~1 atmósfera) durante 2 horas, y a continuación se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo crudo se purificó mediante HPLC en fase inversa, proporcionando el éster deseado (81 mg, 91%). HPLC: $R_t$ = 3.68 (Método B). MS (ESI): masa calculada para $C_{29}H_{28}Cl_2N_3O_3$, 522.15; m/z encontrada, 523.3 $[M+H]^+$.

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

El compuesto del título se hizo mediante el Método 2 (Esquema de Reacción A), por hidrólisis del éster del paso C. HPLC: $R_t$ = 10.60 (Método A). MS (ESI): masa calculada para $C_{28}H_{26}Cl_2N_2O_3$, 508.13; m/z encontrada, 509.0 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, DMSO-$d_6$): 11.97 (s amplio, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 4H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.92-2.89 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.00-1.99 (m, 3H), 1.80-1.77 (m, 1H).

Detalles Experimentales Generales para los Ejemplos de la Serie 600:

El especto de RMN se obtuvo en un espectrómetro Bruker modelo DPX300 (300 MHz), DPX400 (400 MHz), o DPX500 (500 MHz). Los desplazamientos químicos se reportaron en ppm campo abajo de la referencia del tetrametilsilano. El formato de los datos de $^1$H RMN a continuación es: desplazamiento químico (multiplicidad. constante de acoplamiento J en Hz, integración).

El espectro de masas se obtuvo en un Agilent serie 1100 MSD, utilizando ionización por electrorrocío (ESI), ya sea en modo positivo o negativo, como se indica. La "masa calculada" para una fórmula molecular es la masa monoisotópica del compuesto.

La Cromatografía en Capa Fina (TLC), se realizó utilizando placas precubiertas de gel de sílice 60 $F_{254}$ (tamaño, 2.5 x 7.5 cm; espesor, 250 μm). Los productos de reacción se detectaron observando las placas bajo una lámpara UV (254 nm).

Los puntos de fusión se determinaron ya sea en un aparato Electrotérmico o en un aparato de punto de fusión capilar Thomas-Hoover, y no están corregidos.

HPLC en Fase Inversa (Método V):

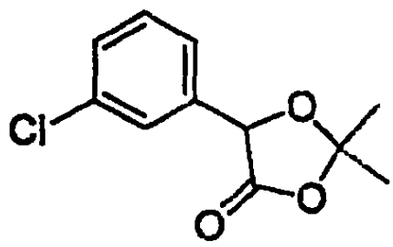
Columna: Zorbax Eclipse XDB-C8, 5 mm, 4.6 x 150 mm;

Velocidad de flujo: 0.75 mL/minuto; λ = 220 y 254 nm;

Gradiente (Agua/Acetonitrilo):

| | | |
|---|---|---|
| 1) | 0 a 8.0 minutos | 1%-99% de Acetonitrilo |
| 2) | 8.0 a 10.5 minutos | 99% de Acetonitrilo |
| 3) | después de 10.5 minutos | 1% de Acetonitrilo |

**EJEMPLO 600**

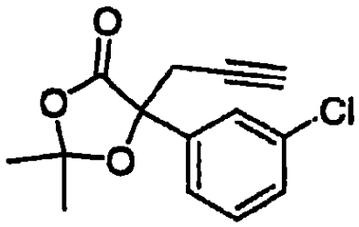



**5-(3-Cloro-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]di_x_lan-4-ona**

A un matraz de 500 mL, de un cuello, de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética, se le agregó ácido (R)-3-cloromandélico (24 g, 0.128 moles), 2,2-dimetoxipropano (16.1 g, 0.154 moles), y 250 mL de benceno anhidro. El matraz se equipó a continuación con un condensador de Dean-Stark y se calentó a reflujo en una manta de calentamiento. El calentamiento fue continuo durante aproximadamente 18 horas, a continuación el análisis TLC y HPLC de una alícuota pequeña retirada de la mezcla de reacción indicó el término de la reacción. La fuente de calentamiento se eliminó y después se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido ceroso (29.5 g, 100%). El $^1$H RMN y la HPLC indicaron que el producto tenía la pureza suficiente para utilizarse en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.47 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 5.36 (s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).

**EJEMPLO 601**

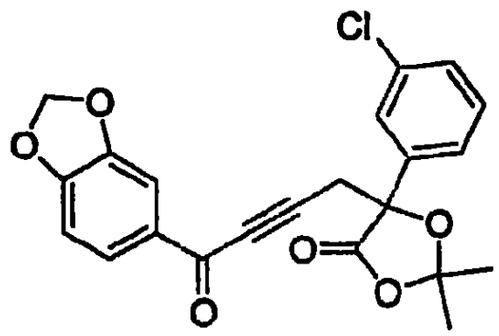



**5-(3-Cloro-fenil)-2,2-dimetil-5-prop-2-inil-[1,3]dioxolan-4-ona**

Un matraz de 1 L, de tres cuellos, de fondo redondo equipado con una entrada de nitrógeno y una barra de agitación magnética, se cargó con 5-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (22.5 g, 0.1 moles). Se agregó THF anhidro (300 mL) a través de una cánula y la solución resultante se enfrió a -78°C en un baño de hielo seco-acetona. A esta solución se le agregó, a través de una cánula, LiHMDS (solución 1 M en THF, 110 mL, 0.11 moles). Después de agitar durante aproximadamente 1 hora, se le agregó gota a gota bromuro de propargilo (80% en peso/tolueno, 11.8 mL, 16.25 g, 0.11 moles) utilizando una jeringa. La mezcla de reacción se dejó agitar a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora y el baño de enfriamiento se eliminó a continuación, dejando calentar la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después de extinguir agregando $NH_4Cl$ saturado acuoso (100 mL) y EtOAc (200 mL), la mezcla se transfirió a un embudo de separación y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El aceite marrón pálido así obtenido se purificó mediante una almohadilla de filtración a través de un tapón de gel de sílice (EtOAc/hexanos al 10%), para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (23.8 g, 90%). HPLC (Método V): $R_t$ = 10.45 minutos.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.66 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 2.93 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 1H), 2.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

**EJEMPLO 602**



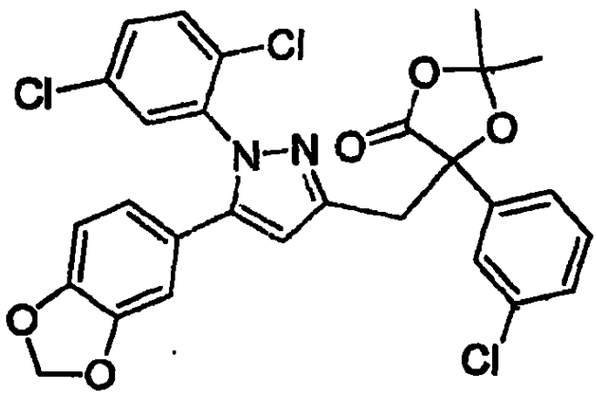
**5-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-but-2-inil)-5-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona**

Un matraz de 500 mL, de tres cuellos, de fondo redondo, equipado con una barra de agitación magnética se cargó con $Pd(PPh_3)Cl_2$ (0.38 g, 0.54 mmoles), CuI (0.21 g, 1.1 mmoles), y THF (150 mL) bajo $N_2$. La solución se desgasificó con una corriente de $N_2$ durante 5 minutos. Bajo $N_2$, se agregaron secuencialmente N-metilmorfolina (7.26 mL, 66 mmoles), cloruro de benzo[1,3]dioxol-5-carbonilo (10.1 g, 55.0 mmoles) y una solución de 5-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-5-prop-2-inil-[1,3]dioxolan-4-ona (16.0 g, 60.5 mmoles) en tolueno (150 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se desgasificó con una corriente de $N_2$ durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a continuación bajo $N_2$ a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado blanco que se formó, se filtró y se lavó con tolueno (100 mL). Los filtrados combinados se lavaron con agua (2 x 200 mL), salmuera (200 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró bajo presión reducida. El

producto crudo se obtuvo como un sólido marrón, el cual se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional. HPLC (Método V): $R_t$ = 10.36 minutos. MS (ES+): masa exacta calculada para $C_{22}H_{17}ClO_6$, 412.07; m/z encontrada, 413.4 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.74-7.70 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.19 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.10 (d, J =17.4 Hz, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

**EJEMPLO 603**



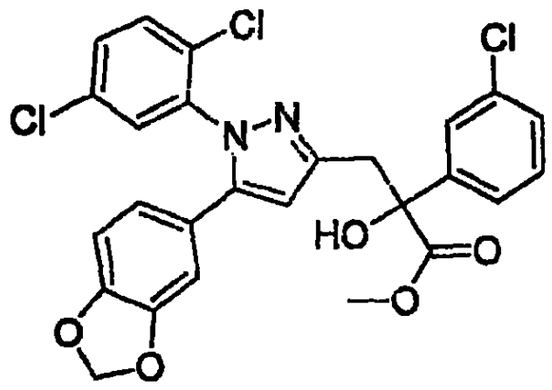
**5-[5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-5-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona**

Un matraz de 500 mL, con un cuello, de fondo redondo equipado con un condensador a reflujo y una barra de agitación magnética se cargó con 5-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-4-oxo-but-2-inil)-5-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-

[1,3]dioxolan-4-ona (obtenida a partir del Ejemplo 602) y EtOH (300 mL). A esta suspensión, se le agregó 2,5-diclorofenilhidracina (10 g, 56.5 mmoles) como un sólido. La suspensión resultante se calentó para formar una solución homogénea y se agitó a temperatura de reflujo bajo una atmósfera de aire durante 5 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se concentró bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos), para proporcionar el compuesto como un sólido blanco (24.2 g, 42.3 mmoles, 77% para 2 pasos). El producto también puede purificarse mediante recristalización a partir de MeOH caliente. HPLC (Método V): $R_t$ = 11.14 minutos. MS (ES+): masa exacta calculada para $C_{28}H_{21}Cl_3N_2O_5$, 570.05; m/z encontrada, 571.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.72 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66-6.60 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.42 (s, 6H).

**EJEMPLO 604**

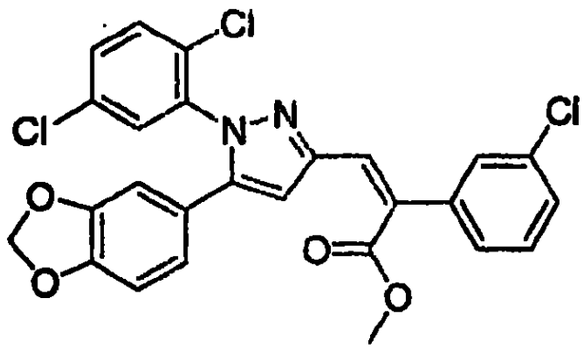


**Ester metílico del ácido 3-[5-benz [1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-propiónico**

En un matraz de 1 L, de un cuello, de fondo redondo, se disolvió la 5-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-ilmetil]-5-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ona (20.17 g, 0.0353 moles) en metanol anhidro (500 mL). A esta solución agitada se le agregó metóxido de sodio (2.10 g, 0.0388 moles) en una porción. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la terminación, se agregó agua (500 mL) al matraz. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron bajo vacío. El alcohol crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos al 25%), para proporcionar el compuesto del título (16.38 g, 85%) como un aceite amarillo pálido. HPLC (Método V): pureza, 99%; $R_t$ = 10.85 minutos. MS (ES+): masa exacta calculada para $C_{26}H_{19}Cl_3N_2O_5$, 544.04; m/z encontrada, 545.2 $[M+H]^+$.

$^1H$ RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.72 (m, 1H), 7.59 (dt, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (m, 5H), 6.69 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.7 Hz, 1H).

**EJEMPLO 605**



**Ester metílico del ácido (Z)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-acrílico**

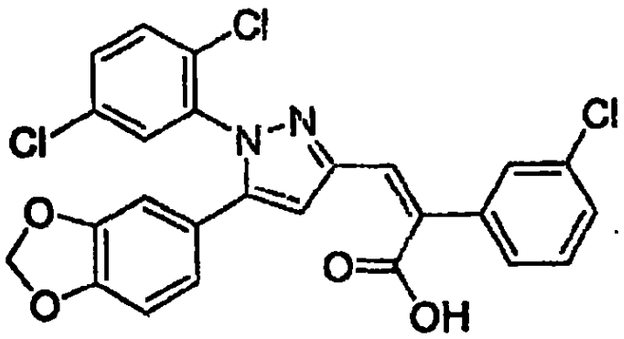
En un matraz de 500 mL, de un cuello, de fondo redondo, se disolvió éster metílico del ácido 3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-propiónico (16.38 g, 0.030 moles) en $CH_2Cl_2$ anhidro (160 mL). La solución se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. A 0°C, se agregó gota a gota anhídrido tríflico (16.92 g, 0.060 moles) con agitación. La solución resultante se agitó durante 10 minutos. A continuación se agregó gota a gota piridina anhidra (11.82 g, 0.15 moles). La temperatura de la mezcla se elevó 8-10 grados durante esta adición. El matraz de reacción se mantuvo a 0°C durante 1 hora adicional. La reacción se dejó calentar a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La reacción se extinguió mediante la adición de agua (250 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 100 mL). Todas las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron

sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (10-25% de EtOAc/hexanos), proporcionó el compuesto del título (14.0 g, 88%) con 30:1 de selectividad Z a E (determinada mediante $^1$H RMN) como una espuma anaranjada clara/tostada. HPLC (Método V): pureza, 99%; $R_t$ = 11.30 minutos. MS (ES+): masa exacta calculada para $C_{26}H_{17}Cl_3N_2O_4$, 526.03; *m/z encontrada*, 527.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.49 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 6.72 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.96 (s, 2H). 3.91 (s, 3H).

## EJEMPLO 606

## Preparación Alternativa del Ejemplo 122

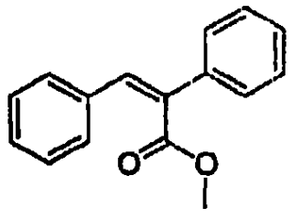



**Acido (Z)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-acrílico**

En un matraz de 500 mL, de un cuello, de fondo redondo, se disolvió el éster metílico del ácido (Z)-3-[5-benzo[1,3]dioxol-5-il-1-(2,5-dicloro-fenil)-1H-pirazol-3-il]-2-(3-cloro-fenil)-acrílico (14.0 g, 0.0265 moles) en 1,4-dioxano (140 mL). A esta solución agitada se le agregó agua desionizada (140 mL), seguida por LiOH (3.17 g, 0.132 moles). El matraz se sumergió a continuación en un baño de aceite que había sido precalentado a una temperatura de 75-77°C. Después de 12 horas, el baño caliente se retiró y el matraz se enfrió a 0°C y el pH se ajustó con HCl 6 N a pH ~4. La solución acidificante se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo vacío para proporcionar el ácido crudo como un sólido oleoso, amarillo pálido. El producto crudo se disolvió en $CH_2Cl_2$ anhidro (100 mL) y se le agregó lentamente EtOAc al 10% en hexanos (100 mL) con agitación. La precipitación comenzó inmediatamente. La barra de agitación se retiró y el matraz se dejó sin perturbación a temperatura ambiente durante varias horas. Los sólidos se recolectaron y se secaron en un horno a vacío (alojamiento a vacío, 60°C, 3 días), para proporcionar el compuesto del título (11.1 g, 82% de rendimiento) como un polvo cristalino blanco mate. El producto también puede purificarse mediante recristalización a partir de EtOH caliente. P.f. 174°C. HPLC (Método V): pureza, 99%; $R_t$ = 10.49 minutos. MS (ES+): masa exacta calculada para $C_{25}H_{15}Cl_3N_2O_4$, 512.01; m/z encontrada, 513.1 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.48 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.68 (m, 3H), 5.99 (s, 2H).

**EJEMPLO 608**



**Ester metílico del ácido (Z)-2,3-difenil-acrílico**

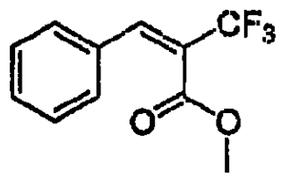
En un matraz de 25 mL, de un cuello, de fondo redondo, se disolvió el éster metílico del ácido 2-hidroxi-2,3-difenil-propiónico (0.523 g, 2.04 mmoles) en $CH_2Cl_2$ anhidro (5 mL). La solución se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. A 0°C, se agregó gota a gota anhídrido tríflico (0.633 g, 2.24 mmoles) con agitación. La solución resultante se agitó durante 10 minutos. A continuación se agregó gota a gota piridina (0.403 g, 5.10 mmoles). El matraz de reacción se mantuvo a 0°C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La reacción se extinguió mediante la adición de agua (20 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con $CH_2Cl_2$ (2 x 15 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron

bajo presión reducida para proporcionar un aceite. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (10-25% de EtOAc/hexanos), proporcionó el compuesto del título (0.427 g, 88%) con una selectividad de 44:1 de Z a E (determinada mediante $^1$H RMN) como un aceite amarillo claro. HPLC (Método V): pureza, 99%; $R_t$ = 10.42 minutos. MS (ES+): masa exacta calculada para $C_{16}H_{14}O_2$, 238.28; m/z encontrada, 239.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.47-7.45 (m, 2H), 7.40-7.29 (m, 8H), 7.04 (s amplio, 1H), 3.79 (d, J = 2.6 Hz, 3H).

Los Ejemplos 609-619 se prepararon en una manera similar a aquélla descrita para el Ejemplo 608.

**EJEMPLO 609**

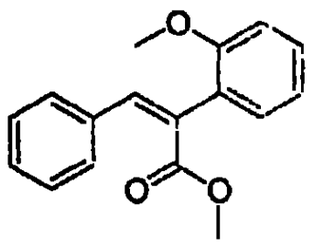


**Ester metílico del ácido (Z)-3-fenil-2-trifluorometil-acrílico**

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-bencil-3,3,3-trifluorometil-2-hidroxipropiónico. HPLC (Método V): pureza, 98%; $R_t$ = 10.17 minutos. MS (ES+): masa exacta calculada para $C_{11}H_9F_3O_2$, 230.06; m/z no observada, no se ioniza.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.41-7.38 (m, 1H), 7.35- 7.33 (m, 3H), 7.19-7.18 (m, 2H), 3.80 (s, 3H).

**EJEMPLO 610**

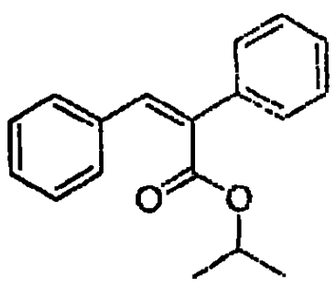


**Ester metílico del ácido (Z)-3-(2-metoxifenil)-2-fenil-acrílico**

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-2-fenil-propiónico. HPLC (Método V): pureza, 99%; $R_t$ = 9.84 minutos.

$^1$H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 7.47-7.45 (m, 1H), 7.38-7.15 (m, 6H), 6.94-6.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

**EJEMPLO 611**

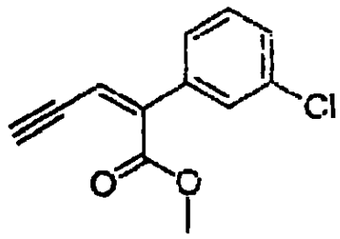


**Ester isopropílico del ácido (Z)-2,3-difenil-acrílico**

El compuesto del título se preparó a partir del éster isopropílico del ácido 2-hidroxi-2,3-difenil-propiónico. HPLC (Método V): pureza, 94%; $R_t$ = 10.95 minutos.

$^1$H RMN (500 MHz, $CD_3OD$): 7.47-7.46 (m, 1H), 7.41-7.28 (m, 6H), 7.04 (s amplio, 1H), 5.14 (quint, J = 6.3 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

**EJEMPLO 612**

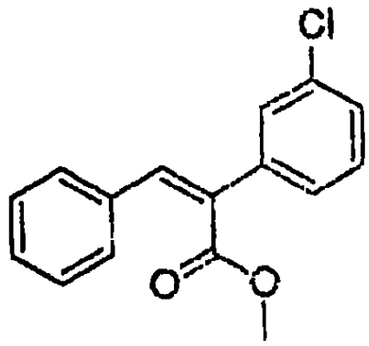



**Ester metílico del ácido (Z)-2-(3-clorofenil)-pent-2-en-4-inoico**.

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-(3-clorofenil)-pent-4-inoico con una selectividad de 8:1 de Z/E. HPLC (Método R): pureza, 99%; $R_t$ = 9.61 minutos. MS (ES+): masa exacta calculada para $C_{12}H_9ClO_2$, 220.03; m/z encontrada, 221.2 $[M+H]^+$.

$^1$H RMN: (500 MHz, $CDCl_3$): 7.38-7.24 (m, 4H), 6.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H); 3.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H).

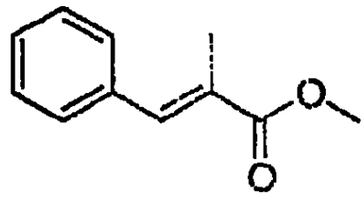
**EJEMPLO 613**



**Ester metílico del ácido (Z)-2-(3-cloro-fenil)-3-fenil-acrílico**

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-3-fenil-propiónico.

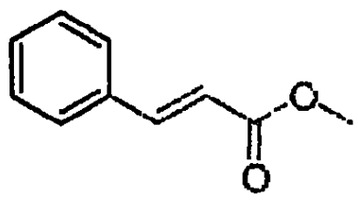
**EJEMPLO 614**



**Ester metílico del ácido (E)-2-metil-3-fenil-acrílico**

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-metil-3-fenil-propiónico. El producto se obtuvo como una mezcla del compuesto del título y el éster metílico del ácido 2-bencil-acrílico.

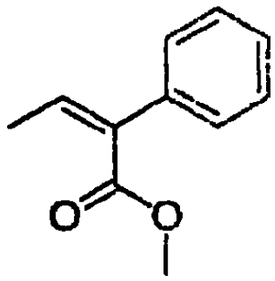
**EJEMPLO 615**



**Ester metílico del ácido (E)-3-fenil-acrílico**

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-fenil-propiónico.

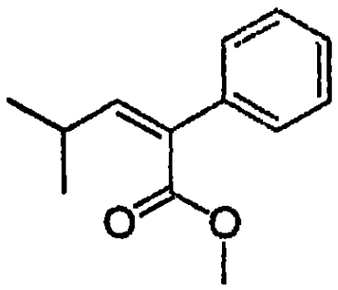
**EJEMPLO 616**



**Ester metílico del ácido (Z)-2-fenil-but-2-enoico**

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-fenil-butírico.

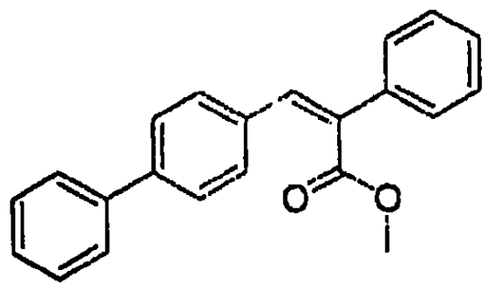
**EJEMPLO 617**



**Ester metílico del ácido (Z)-4-metil-2-fenil-pent-2-enoico**

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-metil-2-fenil-pentanoico.

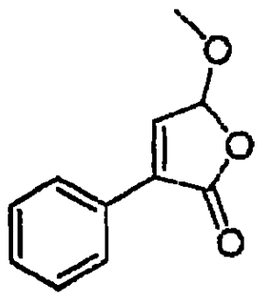
**EJEMPLO 618**



**Ester metílico del ácido (Z)-3-bifenil-4-il-2-fenil-acrílico**

El compuesto del título se preparó a partir del éter metílico del ácido 3-bifenil-4-il-2-hidroxi-2-fenil-propiónico.

**EJEMPLO 619**

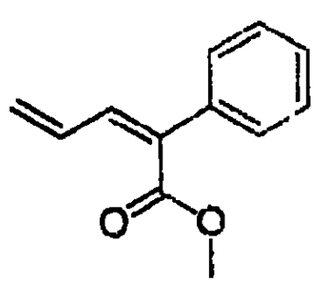


**5-Metoxi-3-fenil-5H-furan-2-ona**

El compuesto del título se preparó a partir del éster metílico del ácido 3-[1,3]dioxolan-2-il-2-hidroxi-2-fenil-propiónico.

Los Ejemplos 620-622 pueden prepararse utilizando procedimientos similares a aquéllos descritos en el Ejemplo 608.

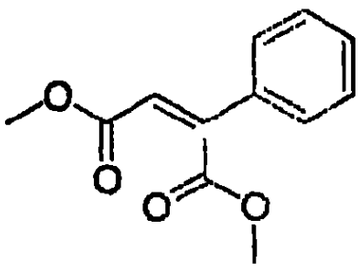
**EJEMPLO 620**



**Ester metílico del ácido (Z)-2-fenil-2,4-pentadienoico**

El compuesto del título puede prepararse a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-fenil-pent-4-enoico.

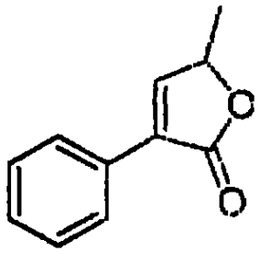
**EJEMPLO 621**



**Ester metílico del ácido (Z)-2-fenil-but-2-en-dioico**

El compuesto del título puede prepararse a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-fenilsuccínico.

**EJEMPLO 622**



**5-Metil-3-fenil-5H-furan-2-ona**

El compuesto del título puede prepararse a partir del éster metílico del ácido 2-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-pentanoico. Un experto en la técnica reconocerá que cualquier tratamiento requerido con

ácido, tal como HCl 1 N, puede realizarse durante la etapa de trabajo del procedimiento.

Método de Ensayo

Cultivo Celular

Las células CHO-K1 que experimentaron una transfección estable con el receptor de la CCK-1, se cultivaron en DMEM suplementado con L-glutamina (2 mM), penicilina (50 unidades/mL) y estreptomicina (50 µg/mL). Las células se cultivaron bajo una selección G418 continua (2 mM), y se recolectaron utilizando un raspador de hule para células. Las células CHO-K1 se subcultivaron un máximo de diez veces antes de volverse a sembrar a partir del material original.

Preparación de la Membrana

Las membranas se prepararon a partir de las células CHO-K1 transfectadas de manera estable Los gránulos celulares congelados (-40°C) se descongelaron en 14 mL de amortiguador A (HEPES 10 mM, NaCl 130 mM, KCl 4.7 mM, MgCl 5 mM, EGTA 1 mM y 15.4 mg/100mL de bacitracina a pH 7.2), adaptado de Harper, E. A. et al. (Br. J. Pharmacol. (1996) 118, pp 1717-1726). Los gránulos descongelados se homogeneizaron utilizando un Polytron PT-10 (7 X 1 s). Los homogenados se centrifugaron durante 5 minutos a 1500 rpm (600 X g), y los gránulos resultantes de desecharon. Los sobrenadantes se recentrifugaron con el fin de recolectar los gránulos de la

membrana del receptor (25 minutos 15,000 rpm; 39.800 X g), los cuales se resuspendieron en amortiguador A.

Condiciones de incubación

Todos los ensayos se realizaron en placas de 96 pozos (GF/B placas de filtro miliporo), utilizando el amortiguador A, con PD-134, 308, 0.3 μM para las diluciones. El ligando del receptor de la CCK-2 se incluyó para eliminar la contribución de este subtipo de receptor a la unión. Para los experimentos de la determinación óptima del número de células, se incubaron 20 pM de [125I]-BH-CCK-8S (50 μL de una solución 60 pM) con un intervalo de concentraciones celulares (2.5 $X10^5$ a 12.5 X $10^5$ células/pozo) en un volumen total de 150 μL. La unión total del [125I]-BH-CCK-8S se determinó en la presencia de 15 μL de amortiguador A. La unión no específica de [125I]-BH-CCK-8S se determinó en la presencia de 15 μL de 2-naftalensulfonil L-aspartil-(2-fenetil)amida 100 μM (2-NAP: véase Hull, R. A., et al., Br. J. Pharmacol. 1993, 108, 734-740), un antagonista selectivo del receptor de la CCK-1 que estructuralmente no está relacionado con el radioligando [125I]-BH-CCK-8S. La preparación del ensayo se incubó durante 1 hora a 21 ± 3°C, y a continuación el ensayo se terminó tras la rápida filtración de la preparación bajo presión reducida. Los filtros cargados se lavaron tres veces utilizando PBS no diluido (100 μl), y a continuación los residuos se transfirieron a tubos de centelleo de 5 mL. La radiactividad unida se determinó utilizando un contador gamma (tiempo de conteo = 1 minuto). De

estos experimentos, se eligió una concentración celular de 1 gránulo en 40 mL de amortiguador (2.5 X $10^6$ células/mL), para utilizarse en otros ensayos (a continuación). Para validad la concentración del radioligando y el tiempo de incubación para el ensayo, también se realizaron estudios de saturación y de la unión cinética (véase M. F. Morton, The Pharmacological Characterization of Cholecystokinin Receptors in the Human Gastrointestinal Tract. Tesis de Doctorado, Universidad de Londres, 2000). La afinidad de los compuestos novedosos de estimó incubando las preparaciones de la membrana con 15 µL de un ligando competitivo (0.1 pM-1 mM) durante 60 minutos a 21 ± 3°C. El ensayo se terminó a continuación, de acuerdo con el procedimiento expuesto anteriormente.

Análisis de datos

Los valores de pKi se determinaron utilizando la ecuación de Cheng y Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22, pp 3099-3108):

$$K_I = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}}$$

Para sortear los problemas asociados con los análisis de datos asistidos por computadora de los compuestos con baja afinidad, los datos obtenidos en el estudio actual se ponderaron de acuerdo con un método descrito por Morton (2000). Brevemente, 100% y 0% de unión específica se definieron de manera independiente utilizando la unión total y la unión

obtenida en presencia de una alta concentración del antagonista de referencia, 2-NAP.

**CUADRO**

| Ejemplo | pKi | Ejemplo | pKi | Ejemplo | pKi |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 8.0 | 198 | 8.1 | 56 | 7.3 |
| 2 | 8.0 | 208 | 5.5 | 80 | 7.9 |
| 3 | 6.6 | 210 | 7.9 | 92 | 8.2 |
| 4 | 8.0 | 211 | 7.9 | 93 | 6.6 |
| 7 | 8.1 | 221 | 7.8 | 105 | 6.5 |
| 18 | 7.4 | 246 | 7.4 | 47 | 6.7 |
| 19 | 7.5 | 77 | 7.8 | 51 | 8.3 |
| 21 | 6.5 | 106 | 7.2 | 303 | 5.9 |
| 24 | 7.7 | 322 | 7.4 | 305 | 5.7 |
| 26 | 7.1 | 328 | 7.7 | 309 | 7.2 |
| 27 | 8.2 | 334 | 7.0 | 311 | 7.7 |
| 28 | 5.9 | 71 | 7.6 | 48 | 7.1 |
| 29 | 7.4 | 72 | 7.3 | 50 | 7.0 |
| 31 | 6.0 | 261 | 7.9 | 79 | 6.9 |
| 32 | 7.2 | 262 | 7.9 | 82 | 5.9 |
| 37 | 7.7 | 64 | 7.3 | 83 | 7.2 |
| 40 | 8.1 | 65 | 5.7 | 88 | 7.4 |
| 42 | 8.2 | 66 | 7.7 | 90 | 6.1 |
| 43 | 7.0 | 68 | 6.6 | 86 | 8.4 |
| 46 | 7.7 | 74 | 8.2 | 87 | 7.6 |
| 145 | 7.6 | 129 | 7.8 | 91 | 7.9 |
| 148 | 7.9 | 131 | 6.9 | 101 | 7.8 |
| 151 | 6.7 | 132 | 8.0 | 104 | 7.4 |
| 152 | 7.9 | 136 | 8.2 | 349 | 7.1 |
| 153 | 7.8 | 137 | 8.0 | 352 | 7.5 |
| 155 | 8.0 | 138 | 7.5 | 75 | 7.1 |
| 157 | 7.9 | 335 | 7.5 | 110 | 7.9 |
| 167 | 7.9 | 54 | 7.4 | 111 | 8.4 |
| 168 | 8.1 | 58 | 6.3 | 112 | 8.4 |
| 170 | 8.1 | 59 | 8.5 | 115 | 8.2 |
| 177 | 7.9 | 60 | 8.3 | 118 | 8.3 |
| 181 | 7.6 | 271 | 7.8 | 120 | 8.0 |
| 182 | 7.9 | 275 | 7.7 | 121 | 8.1 |

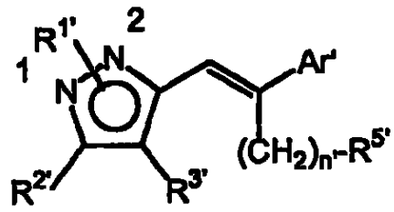
| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 189 | 7.4 | 276 | 8.2 | 122 | 8.8 |
| 190 | 8.0 | 287 | 7.7 | 123 | 6.6 |
| 195 | 8.0 | 52 | 8.0 | 124 | 7.4 |
| | | | | 363 | 6.1 |

Habiendo descrito la invención con detalle específico y ejemplificado la manera en la cual puede llevarse a la práctica, será evidente para aquellos con experiencia en la técnica que pueden hacerse innumerables variaciones, aplicaciones, modificaciones y extensiones de los principios básicos involucrados, sin apartarse de su espíritu o alcance. Deberá entenderse que lo anterior es meramente ejemplar y que la presente invención no está limitada a la forma específica o a los arreglos de partes descritos y mostrados en la presente.

## NOVEDAD DE LA INVENCION

## REIVINDICACIONES

1.- Un método para hacer un compuesto de fórmula (I'),



(I')

en donde, $R^{1'}$ es un sustituyente en la posición 1 ó 2, seleccionado del grupo que consiste de -H, a) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p'}$ o disustituido en carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}$O-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}$N(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}$N(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-; $R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), $-(C=O)N(R^{y'})R^{z'}$, $-(N-R^{t'})COR^{t'}$, $-(N-R^{t'})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o

dos $R^{t'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión, para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -$(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m' se selecciona de 0, 1 y 2), -$SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$; b) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p'}$; c) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p'}$; d) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p'}$; e) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene hasta dos átomos de carbono adicionales reemplazados opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida

opcionalmente con $R^{p'}$; f) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono o disustituida opcionalmente con $R^{p'}$; g) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$; h) un -alquilo de $C_{1-8}$; y i) -alquilo de $C_{1-4}$, monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g); $R^{2'}$ se selecciona del grupo que consiste de: i) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{q'}$ o disustituido en los carbonos adyacentes con –Oalquileno de $C_{1-4}$O-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)-$; $R^{q'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH,

y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -(C=O)N($R^{y'}$)$R^{z'}$, -(N-$R^{t'}$)COR$^{t'}$, -(N-$R^{t'}$)$SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t'}$ es H o alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{t'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar, de otra manera, un anillo de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -(S=(O)$_{m'}$)-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m' se selecciona de 0, 1 y 2), -$SO_2$N($R^{y'}$)$R^{z'}$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$; ii) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{q'}$; iii) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{q'}$; iv) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{q'}$; v) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-6}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{q'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la

condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{q'}$; y vi) un grupo hidrocarbono 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 con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{q'}$; $R^{3'}$ se selecciona del grupo que consiste de -H, halo y -alquilo de $C_{1-6}$; n' es 0; Ar' se selecciona del grupo que consiste de: A) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$ o disustituido en los carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}$O-, -$(CH_2)_{2-3}$NH-, -$(CH_2)_{1-2}$NH$(CH_2)$-, -$(CH_2)_{2-3}$N(alquilo de $C_{1-4}$)- o -$(CH_2)_{1-2}$N(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)$-; $R^{r'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión, para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -$(C{=}O)N(R^{y'})R^{z'}$, -$(N\text{-}R^{t'})COR^{t'}$, -$(N\text{-}R^{t'})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{t'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la

amida de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -(S=(O)$_{m'}$)-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde m' se selecciona de 0, 1 y 2), -$SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$; B) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r'}$; C) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r'}$; D) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$; E) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo están reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{r'}$; F) un

grupo hidrocarbono 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 con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r'}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{r'}$; G) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$; H) un -alquilo de $C_{1-8}$, en donde el carbono de unión no porta sustituyentes de hidrógeno, monosustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g), y mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r'}$; I) -alquenilo de $C_2$ o -alquinilo de $C_2$ opcionalmente monosustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a h); y $R^{5'}$ es $COOR^{6'}$, en donde $R^{6'}$ se selecciona del grupo que consiste de -H y -alquilo de $C_{1-4}$; o un éster, enantiómero, diastereómero, racémico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster que tiene (a) un miembro de carbono α que está alquilado a través de un metileno interviniente con un grupo que no tiene un hidrógeno retirable por deshidratación unido al metileno, (b) una porción éster con su grupo carboxi unido directamente al miembro de carbono α, y (c) un sustituyente unido al

miembro de carbono α, en donde el volumen del sustituyente es más grande que el volumen de la porción éster; y tratar el compuesto de α-hidroxiéster con un agente deshidratante.

2.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{1'}$, sustituido opcionalmente con $R^{p'}$, se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, a) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo, b) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4,5,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4, 5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo, c) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, d) naftilo, e) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, f) piridinilo, piridinil-N-óxido, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, 1-oxi-piridin-2,3 ó 4-ilo, g) ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidin-2,3 ó 4-ilo, 2-pirrolin-

2,3,4 ó 5-ilo, 3-pirrolin-2 ó 3-ilo, 2-pirazolin-3,4 ó 5-ilo, morfolin-2,3,5 ó 6-ilo, tiomorfolin-2,3,5 ó 6-ilo, piperacin-2,3,5 ó 6-ilo, pirrolidin-2 ó 3-ilo, homopiperidinilo, adamantanilo, h) metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, pent-2-ilo, hexilo, hex-2-ilo, y i) -alquilo de $C_{1-2}$ monosustituido con cualquiera de los sustituyentes preferidos de a) a g).

3.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{1'}$, sustituido opcionalmente con $R^{p'}$, se selecciona del grupo que consiste de -H, metilo, fenilo, bencilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, piridinilo, piridinilmetilo y piridinil-N-óxido.

4.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{1'}$ se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-t-butil-fenilo, bencilo, ciclohexilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-triflourometil-2-piridilo, 2-piridil-N-óxido, 4-metansulfonil-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, 4-piridinil-metilo, benzo[1,3]diox-5-ilo, 2,3-dihidro benzo[1,4]dioxin-6-ilo y ciclohexilmetilo.

5.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de

-OH, -$CH_3$, -$CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, -$OCH_3$, -$OCH_2CH_3$, -$OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -CN, -$NO_2$, -$C(O)NH_2$, -$C(O)N(CH_3)_2$, -$C(O)NH(CH_3)$, -$NH(CO)H$, -$NHCOCH_3$, -$NCH_3(CO)H$, -$NCH_3COCH_3$, -$NHSO_2CH_3$, -$NCH_3SO_2CH_3$, -$C(O)CH_3$, -$SOCH_3$, -$SO_2CH_3$, -$SO_2NH_2$, -$SO_2NHCH_3$, -$SO_2N(CH_3)_2$, -$SCF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH, -$COOCH_3$, -$COOCH_2CH_3$, -$NH_2$, -$NHCH_3$, -$NHCH_2CH_3$, -$NH(CH_2CH_2CH_3)$, -$NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), -$NH(CH_2(CH_3)_2)$, -$N(CH_3)_2$, -$N(CH_2CH_3)_2$, -$NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, -$NCH_3(CH_2CH_3)$, -$NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

6.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, t-butilo, metansulfonilo, fenoxi, isopropilo e hidroxi.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{2'}$, sustituido opcionalmente con $R^{q'}$, se selecciona del grupo que consiste de: i) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo, ii) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo,

imidazo[1,2-a]piridin-5, 6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4,5,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo, iii) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, iv) naftilo, v) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, y vi) piridinilo, piridinil-N-óxido, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{2'}$, sustituido opcionalmente con $R^{q'}$, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, piridinilo, tiofenilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, indolinilo, isoquinolinilo y quinolinilo.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{2'}$ se selecciona del grupo que consiste de 4-metil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 4-metoxi-fenilo, fenilo, 4-fenoxi-fenilo, naftalen-2-ilo, piridin-3-ilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, piridin-4-ilmetilo, 4-benciloxi-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, 3-metoxi-4-metil-fenilo, 3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenilo, 4-bromo-2-cloro-fenilo,

4-bromo-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 4-morfolin-1-il-fenilo, 4-pirrolidin-1-il-fenilo, 4-(N-propilamino)-fenilo, 4-(N-isobutilamino)-fenilo, 4-dietilamino-fenilo, 4-(N-alilamino)-fenilo, 4-(N-isopropilamino)-fenilo, 4-(N-metil-N-propilamino)-fenilo, 4-(N-metil-N-isopropilamino)-fenilo, 4-(N-metil-N-etilamino)-fenilo, 4-amino-fenilo, 4-(N-metil-N-propilamino)-2-cloro-fenilo, 4-(N-etil-N-metilamino)-2-cloro-fenilo, 4-(pirrolidin-1-il)-2-cloro-fenilo, 4-acetidinil-fenilo, 4-(pirrolidin-2-on-1-il)-fenilo, 4-bromo-3-metil-fenilo, 4-cloro-3-metil-fenilo, 1-metil-5-indolinilo, 5-indolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-quinolinilo, benzo[1,3]diox-5-ilo y 7-metoxi-benzofuran-2-ilo.

10.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{q'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, -NH(CO)H, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3(CO)H$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO(CH_3)$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br, -I, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{q'}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, bromo, cloro, metoxi, ciclopentiloxi, fenoxi, benciloxi, pirrolidinilo, N-metil-N-etilamino y dimetilamino.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque hay 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^{q'}$.

13.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{3'}$ se selecciona del grupo que consiste de -H, -F, -Cl, -Br y $-CH_3$.

14.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{3'}$ es -H.

15.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar', sustituido opcionalmente con $R^{r'}$, se selecciona del grupo que consiste de: A) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo, B) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8- ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo, C) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u

8-quinazolinilo, D) naftilo, E) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, oxazolopiridinilo, F) piridinilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, naftiridinilo, G) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, piperacinilo, N-metilpiperidinilo, 2-oxopiperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, H) t-butilo, t-hexilo, $-CF_3$, $-CF_2$alquilo de $C_{1-4}$, y I) etenilo, etinilo, cinamilo.

16.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar', sustituido opcionalmente con R', se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, benzofuran-3-ilo, 4, 5, 6 ó 7-benzotiofenilo, 4, 5, 6 ó 7-benzo[1,3]dioxolilo, 8-quinolinilo, 2-indolilo, 3-indolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CF_3$ y t-butilo.

17.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Ar', se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, benzofuran-3-ilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-

fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, 3-nitro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, 3-indolilo, 1-metil-indol-3-ilo, 4-bifenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo y 2-metil-3-trifluorometil-fenilo, t-butilo y $-CF_3$.

18.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque hay 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^r$.

19.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^r$ se selecciona del grupo consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -propilo, -t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -CN, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NH(CO)H$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3(CO)H$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, -Br, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

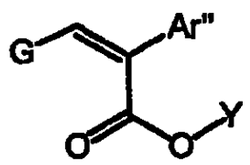
20.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^r$ se selecciona del grupo que consiste de

metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, dimetilamino, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, fenilo y trifluorometilsulfanilo.

21.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{5'}$ es $-COOR^{6'}$, en donde $-COOR^{6'}$ es -COOH o un grupo hidrolizable.

22.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque $R^{5'}$ se selecciona del grupo que consiste de $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$ y $-COOCH(CH_3)_2$.

23.- Un método para hacer un compuesto de fórmula (II),




(II)

en donde, G se selecciona del grupo que consiste de a) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p"}$ o disustituido en carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}$O-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)-$; $R^{p"}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, $-NO_2$, $-N(R^{y"})R^{z"}$ (en donde $R^{y"}$ y $R^{z"}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y"}$ y $R^{z"}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O,

=N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), $-(C=O)N(R^{y''})R^{z''}$, $-(N-R^{t''})COR^{t''}$, $-(N-R^{t''})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{t''}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{t''}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión, para formar un anillo de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, $-(S=(O)_{m''})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $m''$ se selecciona de 0 y 2), $-SO_2N(R^{y''})R^{z''}$, $-SCF_3$, halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$; b) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado por >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p''}$; c) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros, para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{p''}$; d) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p''}$; e) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene hasta dos átomos de carbono adicionales reemplazados opcionalmente con N, mono o

disustituido opcionalmente con $R^{p*}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo estén reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{p*}$; f) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene seis átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono que es el punto de unión, que tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{p*}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono o disustituida opcionalmente con $R^{p*}$; g) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$; h) un -alquilo de $C_{1-8}$; mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{p*}$ o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g); i) -alquenilo de $C_2$ o -alquinilo de $C_2$ opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a h); y j) $-COOR^{r*}$, en donde $R^{r*}$ es -alquilo de $C_{1-8}$, arilo, heteroarilo cicloalquilo de $C_{4-8}$; $Ar^{a*}$ se selecciona del grupo que consiste de: A) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r*}$ o disustituido en los carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}O$-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)-$; $R^{r*}$ se selecciona del grupo que consiste de -

OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión, para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -(C=O)$N(R^{y'})R^{z'}$, -(N-$R^{r'}$)$COR^{r'}$, -(N-$R^{r'}$)$SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{r'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{r'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -$(S=(O)_{m'})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $m'$ se selecciona de 0 ó 2), -$SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$; B) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r'}$; C) fenilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados

mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r''}$; D) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r''}$; E) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r''}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo están reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{r''}$; y F) un grupo hidrocarbono 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 con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r''}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{r''}$; G) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$; H) un -alquilo de $C_{1-8}$, en donde el carbono de unión no porta sustituyentes de hidrógeno, mono, di o trisustituido opcionalmente con un $R^{r''}$ o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g); y I)

-alquenilo de $C_2$ o -alquinilo de $C_2$, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a h); Y es -H o -alquilo de $C_{1-4}$; o un éster, enantiómero, diastereómero, racémico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster que tiene (a) un miembro de carbono α que está alquilado a través de un metileno interviniente con un grupo que no tiene un hidrógeno retirable por deshidratación unido al metileno, (b) una porción éster con su grupo carboxi unido directamente al miembro de carbono α, y (c) un sustituyente unido al miembro de carbono α, en donde el volumen del sustituyente es más grande que el volumen de la porción éster; y tratar el compuesto de α-hidroxiéster con un agente deshidratante.

24.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque G, sustituida opcionalmente con $R^{p*}$, se selecciona del grupo que consiste de: a) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo, b) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8-ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4,5,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4, 5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo, c) 5-, 6-, 7- u

8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, d) naftilo, e) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, f) piridinilo, piridinil-N-óxido, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, 1-oxi-piridin-2,3 ó 4-ilo, g) ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, piperidin-2,3 ó 4-ilo, 2-pirrolin-2,3,4 ó 5-ilo, 3-pirrolin-2 ó 3-ilo, 2-pirazolin-3,4 ó 5-ilo, morfolin-2,3,5 ó 6-ilo, tiomorfolin-2,3,5 ó 6-ilo, piperacin-2,3,5 ó 6-ilo, pirrolidin-2 ó 3-ilo, homopiperidinilo, adamantanilo, h) metilo, isopropilo, t-butilo, t-hexilo, $-CF_3$, $-CF_2$alquilo de $C_{1-4}$; i) etenilo, etinilo, cinamilo y j) –COOmetilo, -COOfenilo, -COObencilo, -COOciclohexilo, -COOi-pentilo.

25.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque G, sustituida opcionalmente con $R^{p'}$, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, ciclohexilo, piridinilo y pirazolilo.

26.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque G se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-

trifluorometil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 4-t-butil-fenilo, 4-triflourometil-2-piridilo, 4-metansulfonil-fenilo, 4-fenoxi-fenilo, 4-isopropil-fenilo, 4-etoxi-fenilo, 4-hidroxi-fenilo, benzo[1,3]diox-5-ilo, 2,3-dihidro benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 3-pirazolilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, ciclohexilo, morfolinilo, t-butilo, $-CF_3$, metilo, isopropilo, etenilo, cinamilo, -COOmetilo, -COOfenilo y -COOciclohexilo.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque $R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

28.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque $R^{p'}$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, cloro, flúor, trifluorometilo, trifluorometoxi, t-butilo, metansulfonilo, fenoxi, isopropilo e hidroxi.

29.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque Ar", sustituido opcionalmente con Rr" se selecciona del grupo que consiste de: A) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo, B) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8- ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo, C) 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, D) naftilo, E) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-Indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, oxazolopiridinilo, F) piridinilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, naftiridinilo, G) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperadinilo, acepinilo, piperacinilo, N-metilpiperidinilo, 2-oxopireridinili, morfolinilo, tiomorfolinilo; H) t-butilo, t-hexilo, $-CF_3$, $-CF_2$alquilo de $C_{1-4}$, y I) etenilo, etinilo, cinamilo.

30.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque Ar", sustituido opcionalmente con $R^{r'}$, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, benzofuran-3-ilo, 4, 5, 6 ó 7-benzotiofenilo, 4, 5, 6 ó 7-benzo[1,3]dioxolilo, 8-quinolinilo, 2-indolilo, 3-indolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CF_3$ y t-butilo.

31.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque Ar", se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, benzofuran-3-ilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, 3-nitro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, 3-indolilo, 1-metil-indol-3-ilo, 4-bifenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-metil-3-trifluorometil-fenilo, t-butilo y $-CF_3$.

32.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque hay 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^{r'}$.

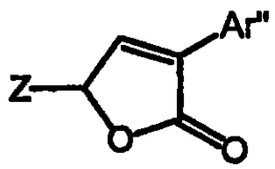
33.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque $R^{r'}$ se selecciona del grupo consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -propilo, -t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo,

fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

34.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque $R^r$ se selecciona del grupo que consiste de metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, dimetilamino, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, fenilo y trifluorometilsulfanilo.

35.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque Y es –H, metilo, etilo, isopropilo o propilo.

36.- Un método para hacer un compuesto de fórmula (III),




(III)

en donde, $Ar''$ se selecciona del grupo que consiste de: A) fenilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^r$ o disustituido en los carbonos adyacentes con -Oalquileno de $C_{1-4}$O-, $-(CH_2)_{2-3}NH-$, $-(CH_2)_{1-2}NH(CH_2)-$, $-(CH_2)_{2-3}N$(alquilo de $C_{1-4}$)- o $-(CH_2)_{1-2}N$(alquilo de $C_{1-4}$)$(CH_2)-$; $R^r$ se selecciona del grupo que

consiste de -OH, -alquilo de $C_{1-6}$, -Oalquilo de $C_{1-6}$, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, -cicloalquilo de $C_{3-6}$, -Ocicloalquilo de $C_{3-6}$, -CN, -$NO_2$, -$N(R^{y'})R^{z'}$ (en donde $R^{y'}$ y $R^{z'}$ se seleccionan de manera independiente de -H, -alquilo de $C_{1-6}$ y -alquenilo de $C_{1-6}$, o $R^{y'}$ y $R^{z'}$ pueden tomarse junto con el nitrógeno de unión, para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 7 miembros, tiene opcionalmente un carbono reemplazado con >O, =N-, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), tiene opcionalmente un carbono sustituido con -OH, y tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo), -$(C=O)N(R^{y'})R^{z'}$, -$(N\text{-}R^{r'})COR^{r'}$, -$(N\text{-}R^{r'})SO_2$alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $R^{r'}$ es -H o -alquilo de $C_{1-6}$ o dos $R^{r'}$ en el mismo sustituyente pueden tomarse junto con la amida de unión para formar un anillo, de otra manera, de hidrocarbono alifático, el anillo tiene 4 a 6 miembros), -(C=O)alquilo de $C_{1-6}$, -$(S=(O)_{m'}\text{-})$-alquilo de $C_{1-6}$ (en donde $m'$ se selecciona de 0 ó 2), -$SO_2N(R^{y'})R^{z'}$, -$SCF_3$, halo, -$CF_3$, -$OCF_3$, -COOH y -COOalquilo de $C_{1-6}$; B) fenilo o piridilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de tres miembros para formar un anillo aromático fusionado de cinco miembros, porción la cual tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y porción la cual tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, los anillos fusionados mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r'}$; C) fenilo fusionado a dos miembros del anillo adyacentes a una porción de hidrocarbono de cuatro miembros para formar un anillo aromático fusionado de seis miembros, porción la cual tiene uno o dos átomos de carbono reemplazados con N, los anillos fusionados

mono, di o trisustituidos opcionalmente con $R^{r''}$; D) naftilo, mono, di o trisustituido opcionalmente con $R^{r''}$; E) un grupo hidrocarbono aromático monocíclico que tiene cinco átomos en el anillo, que tiene un átomo de carbono el cual es el punto de unión, que tiene un átomo de carbono reemplazado con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), que tiene hasta un átomo de carbono adicional reemplazado opcionalmente con N, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r''}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, con la condición de que dos o más de los átomos de carbono del anillo están reemplazados con un heteroátomo, en donde la porción benzo o piridofusionada está mono, di o trisustituida opcionalmente con $R^{r''}$; y F) un grupo hidrocarbono 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 con N, que tiene un N oxidado opcionalmente al N-óxido, mono o disustituido opcionalmente con $R^{r''}$ y benzo o piridofusionado opcionalmente, en donde la porción benzo o piridofusionada está opcionalmente mono o disustituida con $R^{r''}$; G) adamantanilo o cicloalquilo de $C_{5-7}$ monocíclico, que tiene opcionalmente uno o dos miembros de carbono reemplazados opcionalmente con >O, >S, >NH o >N(alquilo de $C_{1-4}$), y que tiene opcionalmente uno o dos enlaces no saturados en el anillo, y que tiene opcionalmente uno de los átomos del anillo sustituido con -OH, =O o $-CH_3$; H) un -alquilo de $C_{1-8}$, en donde el carbono de unión no porta sustituyentes de hidrógeno, mono, di o trisustituido opcionalmente con un $R^{r''}$ o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a g); y I)

-alquenilo de $C_2$ o -alquinilo de $C_2$, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cualquiera de uno de a) a h); Z es -alquilo de $C_{1-8}$ o Oalquilo de $C_{1-8}$, un éster, enantiómero, diastereómero, racémico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende: proporcionar un compuesto de α-hidroxiéster que tiene (a) un miembro de carbono α que está alquilado a través de un metileno interviniente con un grupo que no tiene un hidrógeno retirable por deshidratación unido al metileno, (b) una porción éster con su grupo carboxi unido directamente al miembro de carbono α, y (c) un sustituyente unido al miembro de carbono α, en donde el volumen del sustituyente es más grande que el volumen de la porción éster; y tratar el compuesto de α-hidroxiéster con un agente deshidratante.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque Ar", sustituido opcionalmente con Rr" se selecciona del grupo que consiste de: A) fenilo, 5-, 6-, 7-, 8-benzo-1,4-dioxanilo, 4-, 5-, 6-, 7-benzo-1,3-dioxolilo, 4-, 5-, 6-, 7-indolinilo, 4-, 5-, 6-, 7-isoindolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-4,5,6 ó 7-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-4,5,6 ó 7-ilo, B) 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiofenilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzofuranilo, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benztiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-bencimidazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-5,6,7 u 8- ilo, pirazolo[1,5-a]piridin-4, 5, 6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4,5 ó 6-ilo, 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-4,6 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4,5 ó 7-ilo, 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5,6 ó 7-ilo, C) 5-, 6-, 7- u

8-isoquinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinoxalinilo, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, D) naftilo, E) furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 3-indoxacinilo, 2-benzoxazolilo, 2- o 3-benzotiofenilo, 2- o 3-benzofuranilo, 2- o 3-indolilo, 2-benztiazolilo, 2-bencimidazolilo, 3-indazolilo, oxazolopiridinilo, F) piridinilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, 1-, 3- o 4-isoquinolinilo, 2-, 3- o 4-quinolinilo, 2- o 3-quinoxalinilo, 2- o 4-quinazolinilo, naftiridinilo, G) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, piperacinilo, N-metilpiperidinilo, 2-oxopireridinili, morfolinilo, tiomorfolinilo; H) t-butilo, t-hexilo, $-CF_3$, $-CF_2$alquilo de $C_{1-4}$, y I) etenilo, etinilo, cinamilo.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque $Ar^a$, sustituido opcionalmente con $R^{r'}$, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, naftalenilo, benzofuran-3-ilo, 4, 5, 6 ó 7-benzotiofenilo, 4, 5, 6 ó 7-benzo[1,3]dioxolilo, 8-quinolinilo, 2-indolilo, 3-indolilo, piridinilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-CF_3$ y t-butilo.

39.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque $Ar^a$, se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 2-trifluorometil-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-3-trifluorometil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo,

benzofuran-3-ilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometoxi-fenilo, 4-trifluorometoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, naftalen-1-ilo, naftalen-2-ilo, benzo[b]tiofen-4-ilo, 3-nitro-fenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, 3-indolilo, 1-metil-indol-3-ilo, 4-bifenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3-isopropoxi-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 2-fluoro-5-metil-fenilo, 2-metil-3-trifluorometil-fenilo, t-butilo y $-CF_3$.

40.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque hay 0, 1 ó 2 sustituyentes $R^{r''}$.

41.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque $R^{r''}$ se selecciona del grupo consiste de -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, -propilo, -t-butilo, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -Ociclopentilo, -Ociclohexilo, fenilo, -Ofenilo, bencilo, -Obencilo, $-NO_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_3)$, $-NHCOCH_3$, $-NCH_3COCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, $-NCH_3SO_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SCF_3$, -F, -Cl, $-CF_3$, $-OCF_3$, -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NH(CH_2CH_2CH_3)$, $-NH(CH(CH_3)CH_2CH_3)$, -NH(alilo), $-NH(CH_2(CH_3)_2)$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NCH_3(CH_2CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH_2CH_3)$, $-NCH_3(CH(CH_3)_2)$, pirrolidin-2-on-1-ilo, acetidinilo, piperidin-1-ilo, 2- o 3-pirrolin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, piperacin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo y homopiperidin-1-ilo.

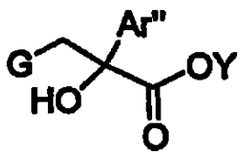
42.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque $R^{r''}$ se selecciona del grupo que consiste de

metilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, dimetilamino, flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, fenilo y trifluorometilsulfanilo.

43.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque Z se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, hexilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y hexiloxi.

44.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque Z es metilo o metoxi.

45.- El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque el compuesto de α-hidroxiéster es un compuesto de fórmula S5




S5 ,

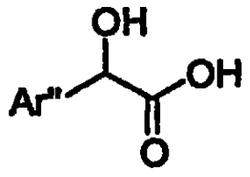
Con G, Ar'' y Y definidos como en la reivindicación 23.

46.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque el agente deshidratante es uno de anhídrido tríflico, anhídrido fluorosulfónico, cloruro de metansulfonilo y mezclas químicamente compatibles de los mismos.

47.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque el agente deshidratante es anhídrido tríflico en la presencia de piridina.

48.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque comprende una hidrólisis posterior al tratamiento con el agente deshidratante.

49.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque comprende obtener un compuesto de α-hidroxiéster de fórmula S5 alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula S1

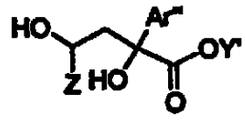



S1 .

50.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque comprende proteger el análogo de ácido mandélico antes de la alquilación, para formar un producto alquilado protegido, y desproteger el producto alquilado protegido para formar el compuesto de fórmula S5.

51.- El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque la alquilación comprende tratar un análogo de ácido mandélico de fórmula S2 con uno de n-BuLi, LDA, LiHMDS, NaH y mezclas químicamente compatibles de los mismos.

52.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque el compuesto de α-hidroxiéster es un compuesto de fórmula S23



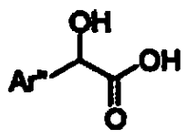
S23 ,

con Z, Ar" definidos como en la reivindicación 36, y Y' es alquilo de $C_{1-4}$.

53.- El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado además porque el agente deshidratante es uno de anhídrido tríflico, anhídrido fluorosulfónico, cloruro de metansulfonilo y mezclas químicamente compatibles de los mismos.

54.- El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado además porque el agente deshidratante es anhídrido tríflico en la presencia de piridina.

55.- El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado además porque comprende obtener un compuesto de α-hidroxiéster de fórmula S23 alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula S1

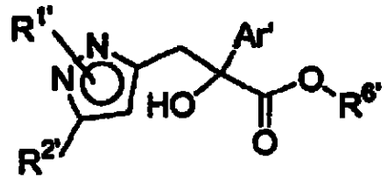


S1 .

56.- El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque comprende proteger el análogo de ácido mandélico antes de la alquilación, para formar un producto alquilado protegido, y desproteger el producto alquilado protegido para formar el compuesto de fórmula S23.

57.- El método de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado además porque la alquilación comprende tratar un análogo de ácido mandélico de fórmula S2 con uno de n-BuLi, LDA, LiHMDS, NaH y mezclas químicamente compatibles de los mismos.

58.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto de α-hidroxiéster es un compuesto de fórmula S13



S13

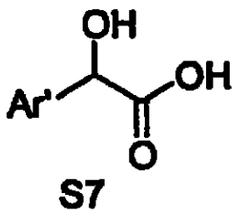
con $R^{1'}$, $R^{2'}$, Ar' y $R^{6'}$ definidos como en la reivindicación 1.

59.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque el agente deshidratante es uno de anhídrido tríflico, anhídrido fluorosulfónico, cloruro de metansulfonilo y mezclas químicamente compatibles de los mismos.

60.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque el agente deshidratante es anhídrido tríflico en la presencia de piridina.

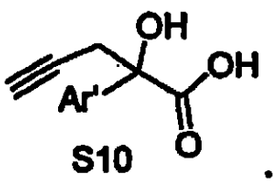
61.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque comprende una hidrólisis posterior al tratamiento con el agente deshidratante.

62.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque comprende obtener un compuesto de α-hidroxiéster alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula S7



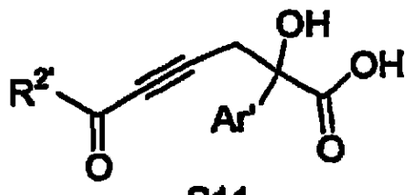

S7

para formar un compuesto de adición acetilénico de fórmula S10




S10

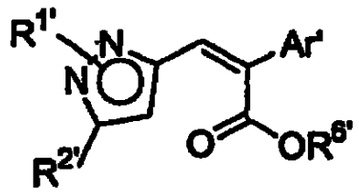
63.- El método de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado además porque comprende formar un compuesto de adición de fórmula S11



S11 .

64.- El método de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado además porque comprende condensar el compuesto de fórmula S11 con una hidracina sustituida de manera adecuada $R^{1'}$-$NHNH_2$ para formar un derivado de pirazol.

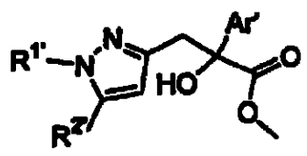
65.- El método de conformidad con la reivindicación 64, caracterizado además porque comprende deshidratar el derivado de pirazol para formar un éster de fórmula S14



S14 .

66.- El método de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado además porque comprende hidrolizar el éster del compuesto de fórmula S14 para obtener el compuesto de fórmula S14.

67.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque el compuesto de α-hidroxiéster es un compuesto de fórmula T6



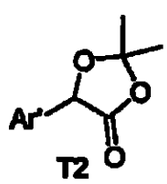
T6

, en donde $R^{1'}$, $R^{2'}$ y Ar' se definieron como en la reivindicación 58.

68.- El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado además porque el agente deshidratante es uno de anhídrido tríflico, anhídrido fluorosulfónico, cloruro de metansulfonilo y mezclas químicamente compatibles de los mismos.

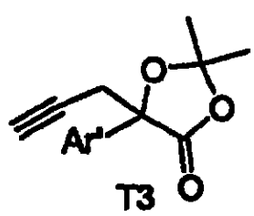
69.- El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado además porque el agente deshidratante es anhídrido tríflico en la presencia de piridina.

70.- El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado además porque comprende obtener un compuesto de α-hidroxiéster alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula T2



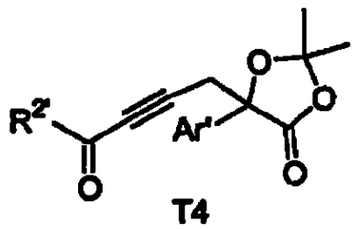
T2 ,

para formar un compuesto de adición acetilénico de fórmula T3



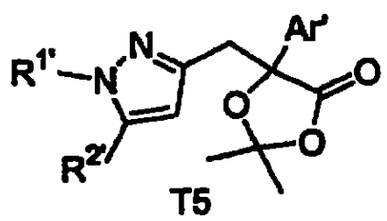
T3 .

71.- El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado además porque comprende un paso de acoplamiento con el compuesto de adición T3 para formar un compuesto de adición de fórmula T4



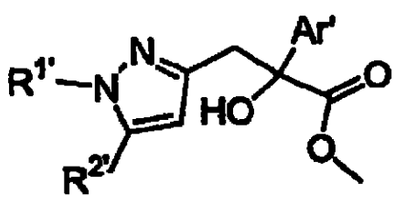
T4 .

72.- El método de conformidad con la reivindicación 71, caracterizado además porque comprende condensar el compuesto de fórmula T4 con una hidracina $R^{1'}$-$NHNH_2$ para formar un derivado de pirazol de fórmula T5



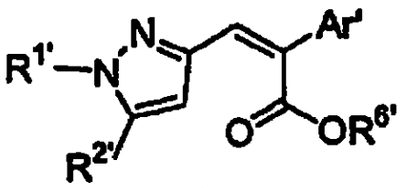
T5 .

73.- El método de conformidad con la reivindicación 72, caracterizado además porque comprende desproteger el derivado de pirazol de fórmula T5 para formar un compuesto de fórmula T6



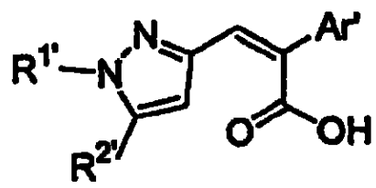
T6 .

74.- El método de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado además porque comprende deshidratar el derivado de pirazol de fórmula T6 para formar un éster del compuesto de fórmula T7:



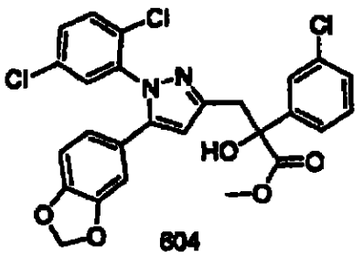
T7

75.- El método de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado además porque comprende hidrolizar el éster del compuesto de fórmula T7 para obtener el compuesto de fórmula T7 en su forma ácida:



T7

76.- El método de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado además porque el compuesto de fórmula S13 es un compuesto de fórmula 604

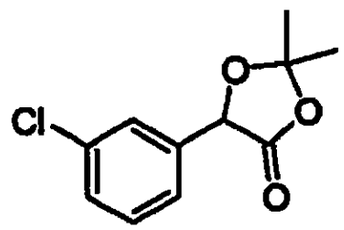


604

77.- El método de conformidad con la reivindicación 76, caracterizado además porque el agente deshidratante es uno de anhídrido tríflico, anhídrido fluorosulfónico, cloruro de metansulfonilo y mezclas químicamente compatibles de los mismos.

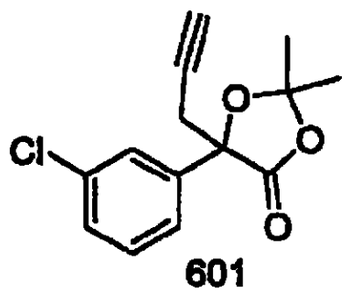
78.- El método de conformidad con la reivindicación 76, caracterizado además porque el agente deshidratante es anhídrido tríflico en la presencia de piridina.

79.- El método de conformidad con la reivindicación 76, caracterizado además porque comprende obtener un compuesto de α-hidroxiéster de fórmula 604 alquilando un análogo de ácido mandélico de fórmula 600



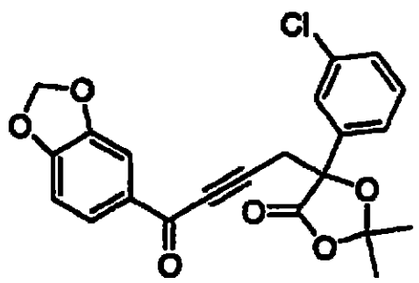

600

con bromuro de propargilo para formar un compuesto de adición acetilénico de fórmula 601




601 .

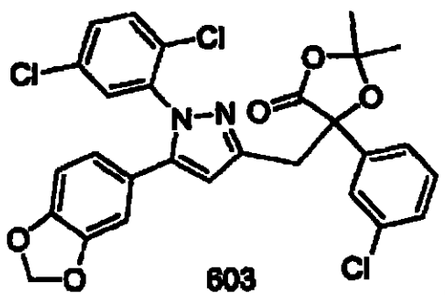
80.- El método de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado además porque comprende formar un compuesto de fórmula 602



602

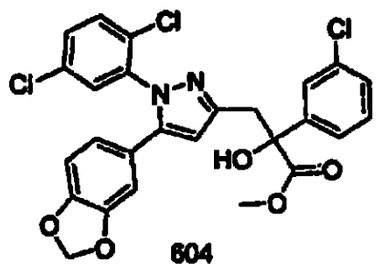
a partir del compuesto de adición 601 en una reacción de acoplamiento.

81.- El método de conformidad con la reivindicación 80, caracterizado además porque comprende condensar el compuesto de fórmula 602 con una hidracina para formar un derivado de pirazol de fórmula 603



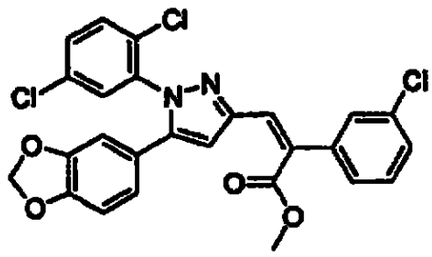
603

82.- El método de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado además porque comprende desproteger el derivado de pirazol de fórmula 603 para formar un compuesto de fórmula 604



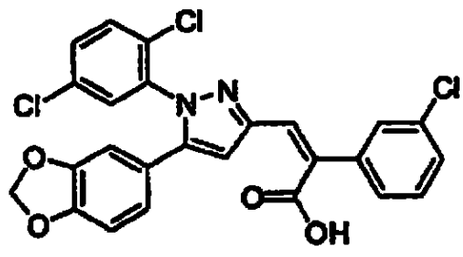
604

83.- El método de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado además porque comprende deshidratar el derivado de pirazol de fórmula 604 para formar un compuesto de fórmula 605



605

84.- El método de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado además porque comprende hidrolizar el éster del compuesto de fórmula 605 para obtener el compuesto de fórmula 606



606

# PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* PRD2248-PCT

**Box No. I TITLE OF INVENTION** "α,β-UNSATURATED ESTERS AND ACIDS BY STEREOSELECTIVE DEHYDRATION"

**Box No. II APPLICANT** ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

Janssen Pharamceutica N.V.
Turnhoutseweg 30
Beerse, Belgium B-2340

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: BE

State *(that is, country)* of residence: BE

This person is applicant for the purposes of: ☒ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

**Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

DENG, Xiaohu
8219 Bryn Glen Way
San Diego, California 92129, U.S.A.

This person is:
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: People's Republic of China

State *(that is, country)* of residence: United States of America

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

**Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

Jesus Juanos I Timoneda
Patent Law Dept.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933, U.S.A.

Telephone No. 858-320-3549

Facsimile No. 858-784-3044

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office 43,332

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Sheet No. ...2...

**Continuation of Box No. III** **FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MANI, Neelakandha
13109 Russet Leaf Lane
San Diego, California 92129, U.S.A.

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: India

State *(that is, country)* of residence: United States of America

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

MAPES, Christopher M.
8255 Pasadena Avenue
La Mesa, California 91941, U.S.A.

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: United States of America

State *(that is, country)* of residence: United States of America

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

**Box No. V DESIGNATIONS**

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection

☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection

☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

*(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)*

**Box No. VI PRIORITY CLAIM**

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

| Filing date of earlier application *(day/month/year)* | Number of earlier application | Where earlier application is: | | |
|---|---|---|---|---|
| | | national application: country or Member of WTO | regional application:* regional Office | international application: receiving Office |
| item (1) 30/June/2004 | 60/584,227 | US | | |
| item (2) | | | | |
| item (3) | | | | |

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* *Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):* ....

**Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

**Choice of International Searching Authority (ISA)** *(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used)*:

ISA / US

**Request to use results of earlier search; reference to that search** *(If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority)*:

Date *(day/month/year)* Number Country *(or regional Office)*

**Box No. VIII DECLARATIONS**

| The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration)*: | | | Number of declarations |
|---|---|---|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : | |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : | |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : | |
| ☒ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : | 3 |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : | |

Sheet No. 4

**Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING**

This international application contains:

(a) In paper form, the following number of sheets:

| | | |
|---|---|---|
| request (including declaration sheets) | : | 6 |
| description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) | : | 234 |
| claims | : | 32 |
| abstract | : | 1 |
| drawings | : | |
| **Sub-total number of sheets** | : | 273 |
| sequence listing | : | |
| tables related thereto | : | |
| *(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)* | | |
| **Total number of sheets** | : | 273 |

(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))
- (i) ☐ sequence listing
- (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))
- (i) ☐ sequence listing
- (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listing: .....
- ☐ tables related thereto: .....

*(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)*

This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*: — Number of items

1. ☒ fee calculation sheet : 1
2. ☐ original separate power of attorney :
3. ☒ original general power of attorney : 3
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: ..... :
5. ☐ statement explaining lack of signature :
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): ..... :
7. ☐ translation of international application into *(language)*: ..... :
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material :
9. ☐ sequence listing in computer readable form *(indicate type and number of carriers)*
   - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application) :
   - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter* :
   - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column :
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing *(indicate type and number of carriers)*
    - (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) only (and not as part of the international application) :
    - (ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) :
    - (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column :
11. ☒ other *(specify)*: .Transmittal Letter ..... : 1

**Figure of the drawings which should accompany the abstract:**

**Language of filing of the international application:** English

**Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE**

*Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).*

Name: Jesus Juanes I Timoneda

Date: June 28, 2005

*Agent*

**For receiving Office use only**

1. Date of actual receipt of the purported international application:
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

**For International Bureau use only**

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

Sheet No. 1

**Box No. VIII (iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America)**

*The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII (i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

**Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv)) for the purposes of the designation of the United States of America:**

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

*This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).*

This declaration is directed to international application No. PCT/..... (if furnishing declaration pursuant to Rule 26*ter*).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of *filing*, any *application* for a patent or inventor's certificate *filed* in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications: U.S. PROVISIONAL APPLICATION SERIAL NO. 60/584,227 FILED JUNE 30, 2004.....

.....

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: DENG, Xiaohu

Residence: San Diego, California
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 8219 Bryn Glen Way
San Diego, California 92129, U.S.A.

Citizenship: People's Republic of China

Inventor's Signature: ..... Date: 6/24/2005
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

Name: MANI, Neelakandha

Residence: San Diego, California
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: 13109 Russet Leaf Lane
San Diego, California 92129, U.S.A.

Citizenship: India

Inventor's Signature: ..... Date: 06/27/05
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent) (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

☒ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII (iv)".

**Continuation of Box No. VIII (i) to (v) DECLARATION**

*If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII (i) to (v) to furnish all the information, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII..." (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

## CONTINUATION OF BOX NO. VII(iv) - DECLARATION INVENTORSHIP

Name: MAPES, Christopher M.

Residence: La Mesa, California U.S.A.

Mailing Address: 8255 Pasadena Avenue
La Mesa, California 91941, U.S.A.

Citizenship: United States of America

Inventor's Signature: _____ Date: 6/27/05

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
12 January 2006 (12.01.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/004742 A2

(51) International Patent Classification:
*C07D 43/02* (2006.01) *C07D 417/02* (2006.01)
*C07D 413/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/022910

(22) International Filing Date: 28 June 2005 (28.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/584,227 30 June 2004 (30.06.2004) US

(71) Applicant: JANSSEN PHARAMCEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DENG, Xiaohu [CN/US]; 8219 Bryn Glen Way, San Diego, CA 92129 (US). MANI, Neelakandha [IN/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, CA 92129 (US). MAPES, Christopher, M. [US/US]; 8255 Pasadena Avenue, La Mesa, CA 91941 (US).

(74) Agent: JESUS, JUANOS I, Timoneda; Patent Law Dept., Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

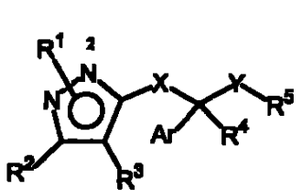
Declaration under Rule 4.17:
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 2006/004742 A2

(54) Title: α, β-UNSATURATED ESTERS AND ACIDS BY STEREOSELECTIVE DEHYDRATION



(I)

(57) Abstract: There are provided by the present invention certain pyrazole based CCK-1 receptor modulators which have the general formula: wherein Ar is an aromatic or heteroaromatic group, X is a hydrocarbon linker, Y is a bond or hydrocarbon linker and $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ and $R^5$ are certain organic substituents, methods for making the same, and stereoselective dehydration methods for generally making α,β-unsaturated esters, acids and their derivatives.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
12 January 2006 (12.01.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/004742 A2

(51) International Patent Classification:
*C07D 403/02* (2006.01) *C07D 417/02* (2006.01)
*C07D 413/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/022910

(22) International Filing Date: 28 June 2005 (28.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/584,227 30 June 2004 (30.06.2004) US

(71) Applicant: JANSSEN PHARAMCEUTICA N.V. [BE/BE]; Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DENG, Xiaohu [CN/US]; 8219 Bryn Glen Way, San Diego, CA 92129 (US). MANI, Neelakandha [IN/US]; 13109 Russet Leaf Lane, San Diego, CA 92129 (US). MAPES, Christopher, M. [US/US]; 8255 Pasadena Avenue, La Mesa, CA 91941 (US).

(74) Agent: JESUS, JUANOS I, Timoneda; Patent Law Dept., Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

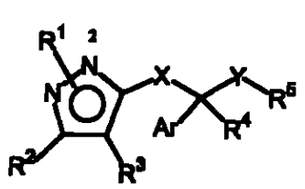
Declaration under Rule 4.17:
— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 2006/004742 A2

(54) Title: α, β-UNSATURATED ESTERS AND ACIDS BY STEREOSELECTIVE DEHYDRATION



(I)

(57) Abstract: There are provided by the present invention certain pyrazole based CCK-1 receptor modulators which have the general formula: wherein Ar is an aromatic or heteroaromatic group, X is a hydrocarbon linker, Y is a bond or hydrocarbon linker and $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ and $R^5$ are certain organic substituents, methods for making the same, and stereoselective dehydration methods for generally making α,β-unsaturated esters, acids and their derivatives.

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

| Applicant's or agent's file reference | FOR FURTHER ACTION | see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |
|---|---|---|
| International application No. PCT/US 2/005022910 | International filing date (*day/month/year*) 30 June 2004 (30.06.2004) | (Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 28 June 2005 (28.06.2005) |
| Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V | | |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the Report**
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:
      ☒ the international application in the language in which it was filed.
      ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.
2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)
4. With regard to the title,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      ☐ as suggested by the applicant.
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 2/005022910

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8): C07D 231/12( 2006.01)

USPC: 548/131,152,364.7
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 548/131, 152, 364.7

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN CAS ON LINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | US 5,051,518 ( MURRAY et al) 24 September 1991 (24.09.1991) entire document | 1-84 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 18 September 2006 (18.09.2006) | 02 OCT 2006 |

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer
Kamal A. Saeed
Telephone No. (571) 272 1600

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
JESUS JUANOS I TIMONEDA
PATENT LAW DEPT.
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933, NJ

# PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

| | |
|---|---|
| | Date of mailing (*day/month/year*) |
| Applicant's or agent's file reference | **FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below |
| International application No. PCT/US 2/005022910 | International filing date (*day/month/year*) 30 June 2004 (30.06.2004) |
| Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V | |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   **Filing of amendments and statement under Article 19:**
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

   **When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

   **Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

   **For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.**

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

| | |
|---|---|
| Name and mailing address of the ISA/ US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450<br>Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. (571) 273-3201 | Authorized officer<br>Kamal A. Saeed<br>Telephone No. (571) 272 1600 |

Form PCT/ISA/220 (January 2004) (*See notes on accompanying sheet*)

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

## INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

**What parts of the international application may be amended ?**

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

**When ?** Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

**Where not to file the amendments ?**

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

**How ?** Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

**The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.**

**What documents must/may accompany the amendments ?**

**Letter (Section 205(b)):**

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

**The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.**

# PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED
OCT 0 5 2006
J&J PAT. DKT. SECTION

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
JESUS JUANOS I TIMONEDA
PATENT LAW DEPT.
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933, NJ

**PCT**

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

| | |
|---|---|
| Date of mailing (*day/month/year*) | 02 OCT 2006 |
| Applicant's or agent's file reference: PRD2248PCT | FOR FURTHER ACTION: See paragraph 2 below |

| International application No. | International filing date (*day/month/year*) | Priority date (*day/month/year*) |
|---|---|---|
| PCT/US 2/005022910 | 30 June 2004 (30.06.2004) | 28 June 2005 (28.06.2005) |

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC(8): C07D 231/12( 2006.01)
USPC: 548/131,152.364.7

Applicant

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- [x] Box No. I — Basis of the opinion
- [ ] Box No. II — Priority
- [ ] Box No. III — Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- [ ] Box No. IV — Lack of unity of invention
- [x] Box No. V — Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- [ ] Box No. VI — Certain documents cited
- [ ] Box No. VII — Certain defects in the international application
- [ ] Box No. VIII — Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(*b*) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

| Name and mailing address of the ISA/ US | Date of completion of this opinion | Authorized officer |
|---|---|---|
| Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450<br>Alexandria, Virginia 22313-1450 | 18 September 2006 (18.09.2006) | Kamal A. Saeed<br>Telephone No. (571) 272 1600 |
| Facsimile No. (571) 273-3201 | | |

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 2/005022910

**Box No. I Basis of this opinion**

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ on paper

☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in the international application as filed.

☐ filed together with the international application in electronic form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 2/005022910

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | |
|---|---|---|
| Novelty (N) | Claims 1-84 | YES |
| | Claims NONE | NO |
| Inventive step (IS) | Claims 1-84 | YES |
| | Claims NONE | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims 1-84 | YES |
| | Claims NONE | NO |

2. Citations and explanations:

Claims 1-84 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the compounds and the processes as described in this application. The closest prior art is U.S. Patent No. 5,051,518.

Claims 1-84 meet the industrial applicability as defined by PCT Article 33(4). Therefore claims 1-84 are industrially applicable.

*This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application.*

# PCT

**FEE CALCULATION SHEET**

**Annex to the Request**

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's file reference: PRD2248-PCT

Applicant: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

**CALCULATION OF PRESCRIBED FEES**

1. TRANSMITTAL FEE . . . . . 300.00 [T]

2. SEARCH FEE . . . . . 1000.00 [S]

International search to be carried out by ISA/US

*(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the International search.)*

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where items (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets
Where items (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets } ____

[i1] first 30 sheets . . . . . 1211.00 [i1]

[i2] 243 (number of sheets in excess of 30) x 13.00 (fee per sheet) = 3159.00 [i2]

[i3] additional component (only if sequence listing and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(a)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x 11.00 (fee per sheet) = [i3]

Add amounts entered at i1, i2 and i3 and enter total at I . . . . 4370.00 [I]

*(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international filing fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the international filing fee.)*

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT *(If applicable)* . . . . . 20.00 [P]

5. TOTAL FEES PAYABLE . . . . . 5690.00 TOTAL

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

**MODE OF PAYMENT**

- [X] authorization to charge deposit account (see below)
- [ ] postal money order
- [ ] cash
- [ ] coupons
- [ ] cheque
- [ ] bank draft
- [ ] revenue stamps
- [ ] other *(specify)*:

**AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT**

*(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)*

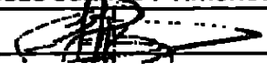
- [X] Authorization to charge the total fees indicated above.
- [X] *(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving Office so permit)* Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.
- [X] Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 10-0750

Date: June 28, 2005

Name: Jesus Juanos I Timoneda

Signature: 

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
JESUS JUANOS I TIMONEDA
PATENT LAW DEPT.
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933, NJ

RECEIVED
OCT 0 5 2006
J&J PAT. DKT. SECTION

# PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

| | |
|---|---|
| Applicant's or agent's file reference PRD2048 | Date of mailing (day/month/year) 02 OCT 2006 |
| International application No. PCT/US 2/005022910 | FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below |
| Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V | International filing date (day/month/year) 30 June 2004 (30.06.2004) |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   **Filing of amendments and statement under Article 19:**
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

   **When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

   **Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

   **For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.**

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

| | |
|---|---|
| Name and mailing address of the ISA/ US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450<br>Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. (571) 273-3201 | Authorized officer<br>Kamal A. Saeed<br>Telephone No. (571) 272 1600 |

Form PCT/ISA/220 (January 2004) *(See notes on accompanying sheet)*

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
**TARJETA ARCHIVO TEMATICO**

**PATENTE DE INVENCIÓN ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud
(51) Clasificación Internacional: C07D 43/02

(71) Solicitante (es)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor(es) DENG, Xiaohu // MANI, Neelakandha // MAPES, Christopher, M.

(74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE

| (30) Prioridad | (31) No. Prioridad | (32) Fecha | (33) País |
|---|---|---|---|
| Estadinense | 60/584,227 | 30/06/04 | US |

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28/06/05
No. de solicitud *PCT/US2005/022910*

(87) Publicación Internacional:
Fecha: 12/01/06
No. Publicación : WO 2006/004742 A2

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título:
**ESTERES Y ACIDOS-ALFA,BETA NO SATURADOS MEDIANTE DESHIDRATACION ESTEREOSELECTIVA.**

(57) Resumen:

Se proporcionan por la presente invención ciertos moduladores del receptor de la CCK-1, basados en pirazol, que tienen la fórmula general: en donde Ar es un grupo aromático o heteroaromático, X es un enzalante de hidrocarbono, Y es un enlace o un enlazante de hidrocarbono y $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$ y $R^5$ son ciertos sustituyentes orgánicos, métodos para hacer los mismos y métodos de deshidratación estereoselectiva para hacer generalmente ésteres α, β no saturados, ácidos y sus derivados.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**
**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

**PATENTE DE INVENCIÓN ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL**

(21) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 43/02

(71) Solicitante (es)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

(72) Inventor (es) DENG, Xiaohu // MANI, Neelakandha // MAPES, Christopher, M.

(74) Agente:
JIMENA ESCOBAR URIBE

| (30) Prioridad | (31) *No. Prioridad* | 32) *Fecha* | (33) *País* |
|---|---|---|---|
| Estadinense | 60/584,227 | 30/06/04 | US |

(85) Fecha inicio fase nacional :

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud : *Fecha (dd/mm/aa)*
No. de solicitud *PCT/US2005/022910 de 28/06/05*

(87) Publicación internacional
Fecha: *Fecha (dd/mm/aa)*
Nº publicación: *WO 2006/004742 A2 de 12/01/06*

(54) Título:
**ESTERES Y ACIDOS-ALFA,BETA NO SATURADOS MEDIANTE DESHIDRATACION ESTEREOSELECTIVA.**

[redacted]

**FORMATO DE DIGITALIZACIO**
**RELACION DE ANEXOS**

Royal Technologies S.A.

453

| Item | | Expediente No | 06-128222 | No de Folio |
|---|---|---|---|---|
| | | | No de unidades | |
| 1 | CD | | | |
| 2 | DVD | | | |
| 3 | REVISTA | | | |
| 4 | LIBRO | | | |
| 5 | PERIODICO | | | |
| 6 | DISQUETES | X | 1 | |
| 7 | SOBRE DE MANILA | | | |
| 8 | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA | | | |
| 9 | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO | | | |
| 10 | OTROS: | | | |

**Observaciones:**
viene en un sobre transparente

454

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-128222- -00000-0000
Fec: 2008-12-21 15:04:11 Usu: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTES
Eve: 378 FASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 452

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
## PCT

PATENTE DE INVENCION [ ✓ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ✓ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ✓ ]
- Descripción de la invención [ ✓ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ✓ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- 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 [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se 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 trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

455

**REPUBLICA DE COLOMBIA**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 06 128222 |
| | Solicitud internacional | PCT/US2005/022910 |
| | Fecha inicio fase nacional | 30/01/2007 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 378 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 1513 |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

3. Pago por excedente de palabras para publicación en la gaceta de propiedad industrial.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007
adpa10