

R/



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-70527

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO MÉTODOS DE FABRICACIÓN Y USO DE COMPUESTOS
Y COMPOSICIONES.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/40

71. SOLICITANTE SIENA BIOTECH S.P.A. y WYETH PHARMACEUTICALS

DOMICILIO Siena, Italia y Madison, New Jersey, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

06R/

20099

Titol, Cesar
Patente Wyeth Pharma



No. 09-070527- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 14:56:02 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 254

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SIENA BIOTECH S.P.A. y
WYETH PHARMACEUTICALS

Dirección: Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena,
Italia y Five Giralda Fams, Madison, New
Jersey 07940, Estados Unidos de América. y
Five Giralda Farms, Madison, New Jersey
07940, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Siena, Italia y
Madison, New Jersey, Estados Unidos de
América.

Lugar de Constitución:

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/000090

Fecha 16 de enero de 2008

Publicación Internacional No. WO 2008/087529 A1

Fecha 24 de julio de 2008

6 TÍTULO (54) MÉTODOS DE FABRICACIÓN Y USO DE COMPUESTOS Y COMPOSICIONES.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 231/40

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

16 de enero de 2007

(31) Número de Solicitud

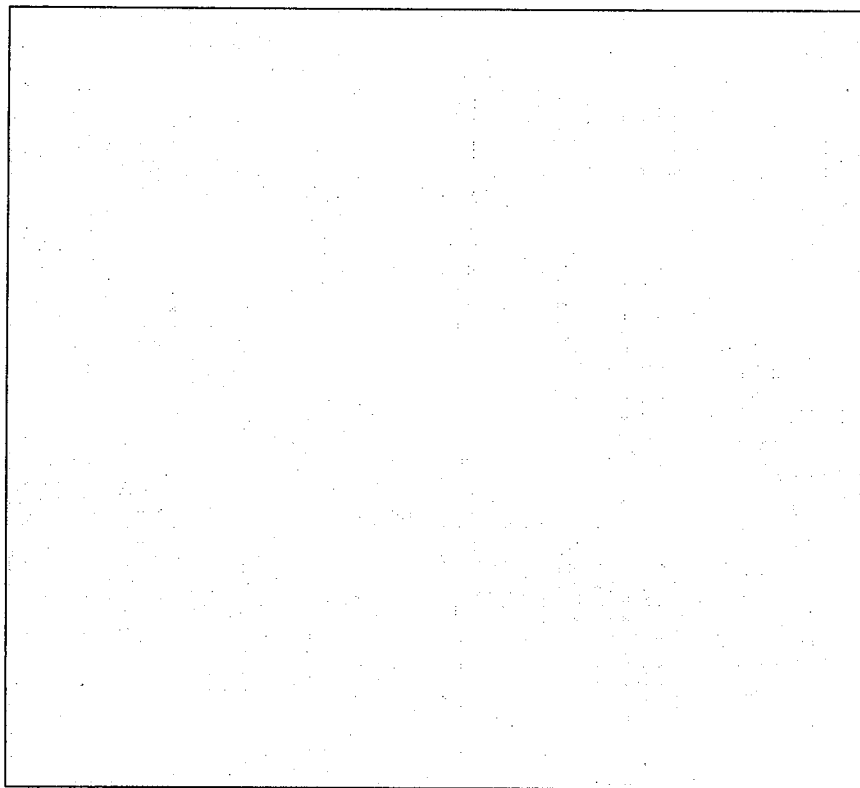
60/880.629

9 Comprobante de pago No. 09-40.324 // 09-25.243

Fecha 02/06/09 // 31/03/09

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso de Siena Biotech S.p.A.
- ☐ 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 *Request. * Notificación de un cambio de domicilio de uno de los titulares.

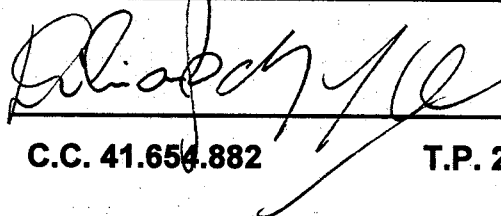
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,324
FECHA : JUNIO 2 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070527- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 14:56:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 254

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111721455	02/06/2009	65,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2248

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070527- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 14:56:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 254

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,243
FECHA : MARZO 31 DE 2009

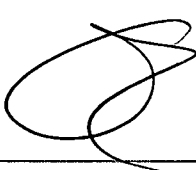
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SDN: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

PROPIEDAD INDUSTRIAL Y
DERECHOS DE AUTOR

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Giovanni Gaviraghi

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de

Siena Biotech S.p.A.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Italia

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

Via Fiorentina, 1 Siena, Italia

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor; concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculta (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en **Siena**a los **15** días de **Febrero**de **2007**Granted and signed at **SIENA**on this **15th** day of **FEBRUARY** of **2007**

Firma / signature

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

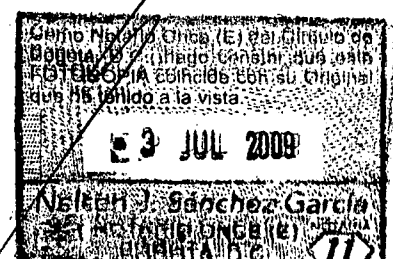
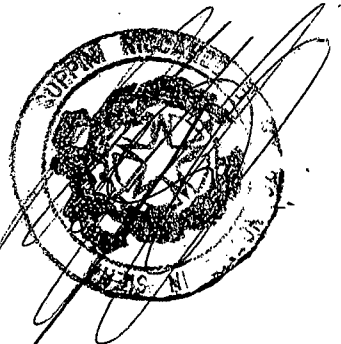
GIOVANNI GAVIRAGHI

legal representative(s) of

SIENA BIOTECH S.p.A.an organization existing under the laws of
ITALYand in present execution of its business activity, domiciled at
Via Fiorentina, 1, SIENA, Italy

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, vegetal varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.



CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los 15 días del mes de Febrero de 2007 This 15th day of FEBRUARY 2007
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Giovanni Gaviraghi
(nombre de la persona que firma el poder) mayor de edad y domiciliado en Via Fiorentina 1, 5300 Siena firmó de su puño y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Representante Legal de la persona jurídica Siena Biotech SPA
4. La citada persona jurídica con sede en Via Fiorentina 1, 5300 Siena está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. Los anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____ (nombre de la persona que firma el poder) mayor de edad y domiciliado en _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 15th day of FEBRUARY 2007
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. GIOVANNI GAVIRAGHI
(name of the person who signs the power of attorney) of legal age and domiciled in VIA FIORENTINA 1, 5300 SIENA set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of LEGAL REPRESENTATIVE of the juridical person SIENA BIOTECH SPA
4. The mentioned juridical person with place of business in VIA FIORENTINA 1, 5300 SIENA is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

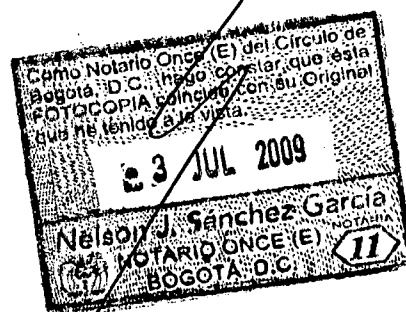
On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____ (name of the person who signs the Power of Attorney) of legal age and domiciled at _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.



N. 46773 Repertorio

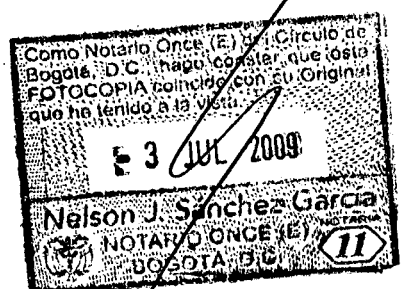
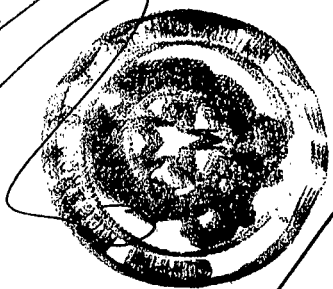
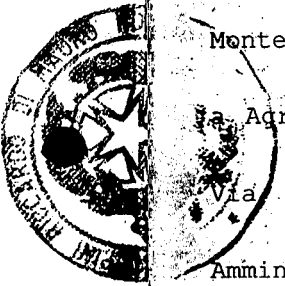
AUTENTICA DI FIRMA

REPUBBLICA ITALIANA

L'anno Duemilasette, il giorno quindici (15) del mese di febbraio.

In Siena, Via Fiorentina n. 1.

Io sottoscritto Dr. RICCARDO COPPINI Notaio in Siena, iscritto al Collegio Notarile dei Distretti Riuniti di Siena e Montepulciano, attesto che il Signor GAVIRAGHI GIOVANNI nato a Agrate Brianza (MI) il 2 maggio 1945 e residente a Verona Via Italo Montemezzi n. 14, nella sua qualità di Amministratore Delegato e come tale legittimo rappresentante della società **"SIENA BIOTECH SPA"** con sede legale in Siena Via Banchi di Sotto n. 34 e sede amministrativa in Siena, Via Fiorentina n. 1, della cui identità personale qualifica e rappresentanza io Notaio sono certo, ha apposto in mia presenza la propria firma al presente atto.



PROCURA DELLA REPUBBLICA
presso il Tribunale Ordinario di SIENA

APOSTILLE

(Convenzione dell'Aja del 5-10-1961)

Paese: ITALIA

Il presente atto pubblico è stato sottoscritto dal

Coppini Ruccardo
agente in qualità di notaro

ed è segnato dal contrassegno / timbro

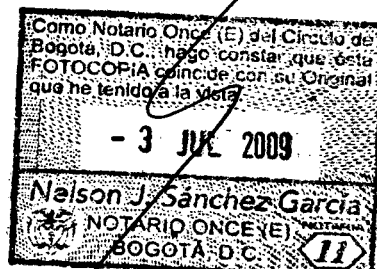
"Coppini Ruccardo di Montemonte in Siena"

ATTESTATO

a Siena il 19 FEB. 2006, dal Procuratore della
Repubblica di Siena, sotto il numero 148
Reg. Apostille.



Il SOST. PROCURATORE DELLA REPUBBLICA
DI MARIO FORZANO



TRADUCCIÓN OFICIAL DEL ITALIANO AL ESPAÑOL DE LEGALIZACIÓN DE FIRMAS Y "APOSTILLE" CORRESPONDIENTES AL DOCUMENTO: PODER DE GAVIRAGHI GIOVANNI - SIENA BIOTECH S.P.A. A DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCÍA CARO RAMÍREZ. 15 febrero/2007.

Primera de cuatro páginas del documento:

Poder redactado en lenguas española e inglesa.

- Sello notarial de Coppini Riccardo di Mauro – Notario en Siena. Firma ilegible.

Segunda de cuatro páginas:

Certificado Notarial redactado en lenguas española e inglesa

- Sello notarial de Coppini Riccardo di Mauro – Notario en Siena. Firma ilegible.

Tercera de cuatro páginas:

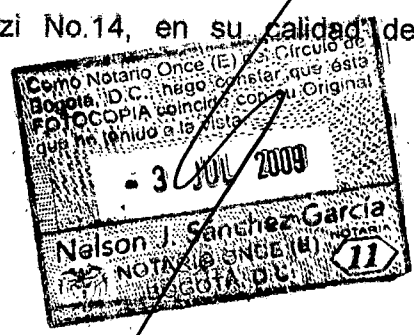
Repertorio No.46773

AUTENTICACIÓN DE FIRMAS – REPÚBLICA ITALIANA

El año dos mil siete, el día quince (15) del mes de febrero, en Siena, en la Via Fiorentina No.1, yo el suscrito Notario Dr. RICCARDO COPPINI, Notario en Siena, inscrito en el Colegio Notarial de los Distritos Reunidos de Siena y Montepulciano, certifico que el señor:

- GAVIRAGHI GIOVANNI, nacido en Agrate Brianza (MI) el 2 de mayo de 1945 y residente en Verona, Via Italo Montemezzi No.14, en su calidad de

Sandra Cardona
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 0368 MINJUSTICIA 1997



NOTA SIENA
F. OFICIAL
1997

Administrador Delegado y como tal Representante Legal legítimo de la
sociedad "SIENA BIOTECH SPA", con sede legal en Siena, en la Via Banchi di
Sotto No.34 y sede administrativa en Siena, en la Via Fiorentina No.1;

De cuya identidad personal, poderes y representación, yo Notario doy fe,
registró en mi presencia su firma en la presente acta.

Dos sellos circulares notariales de Coppini Riccardo di Mauro – Notario en
Siena. Firma ilegible

Cuarta de cuatro páginas:

PROCURADURÍA DE LA REPÚBLICA
TRIBUNAL ORDINARIO DE SIENA
"APOSTILLE"

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. PAIS: ITALIA

El presente acto público fue suscrito por: COPPINI RICCARDO

Agente en calidad de: NOTARIO

Tiene el sello /timbre de: Coppini Ricardo di Mauro – NOTARIO EN SIENA

CERTIFICADO

En: Siena El 19 de febrero de 2007

Por: El Procurador de la República de Siena

Con el número: 48 del Registro de Apostille

Sello /timbre: Sello circular de la Procuraduría de la República – Tribunal de
Siena

Firma: EL PROCURADOR SUSTITUTO DE LA REPUBLICA – Dr. Mario

Formisano. Firma ilegible.

FIN DEL DOCUMENTO.

Sandra Cardona
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 0368 MINJUSTICIA 1997



COPIA DE LA ACTA
NOTARIAL
COPPINI RICCARDO
DI MAURO
NOTARIO EN SIENA
19 FEB 2007
1001 MAR 19 1:32
33055

Sandra P.
SANDRA P.
TRADUCTOR
RESOLUCION

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

832922
Sandra Cardona
Sandra Cardona
SIN FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2007 MAR 16 P 1:35

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Como Notario Once (E) del Circulo de
Bogota D.C. hago constar que esta
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he tenido a la vista
23 JUL 2009
Nelson J. Sanchez Garcia
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA D.C. **11**

ANEXOS

INVENTORES

1.)

GHIRON, Chiara

(Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena, Italia);

2.)

NENCINI, Arianna

(Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena, Italia);

3.)

MICCO, Iolanda

(Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena, Italia);

4.)

ZANALETI, Riccardo

(Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena, Italia);

5.)

MACCARI, Laura

(Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena, Italia);

6.)

BOTHMANN, Hendrick

(Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena, Italia);

7.)

HAYDAR, Simon

(C/O Wyeth Pharmaceuticals, CN8000-R2108, Princeton, New Jersey 08543-8000, Estados Unidos de América);

8.)

VARRONE, Maurizio

(Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena, Italia);

9.)

PRATELLI, Carmela

(Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena, Italia);

10.)

HARRISON, Boyd

(C/O Wyeth Pharmaceuticals, CN8000-R2108, Princeton, New Jersey 08543-8000, Estados Unidos de América).

RESUMEN

La presente invención provee compuestos y composiciones, métodos para su fabricación y métodos para su uso a fin de modular los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ y/o para el tratamiento de cualquiera de los diversos trastornos, enfermedad y factores. Los compuestos provistos pueden afectar, entre otras cosas, al sistema neurológico, psiquiátrico y/o inflamatorio.

MÉTODOS DE FABRICACIÓN Y USO DE COMPUESTOS Y COMPOSICIONES

Solicitudes relacionadas

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de patente estadounidense anteriormente presentada 60/880.629, presentada el 16 de enero de 2007 cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia.

Campo de la invención

[0002] La presente invención se refiere a los compuestos con actividad antagonista del receptor $\alpha 7$ nicotínico de acetilcolina ($\alpha 7$ nAChR), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y el uso de estos para el tratamiento de enfermedades neurológicas, ppsiquiátricos, inflamatorias.

Antecedentes de la invención

[0003] Los agentes que unen a los receptores nicotínicos de acetilcolina se han indicado como medios útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de diversas enfermedades y factores, particularmente enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que comprenden una disfunción del sistema colinérgico y funciones de la memoria y/o discapacidad cognitiva, que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maniaca, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos cognitivos (tales como enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de la memoria, pérdida de la memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés), y otros usos tales como la adicción a la nicotina, incluido el cese de fumar, tratamiento del dolor (por ej., uso analgésico), proporción de neuroprotección y tratamiento de la desadaptación horaria. Vea, por ejemplo WO 97/30998; WO 99/03850; WO 00/42044; WO 01/36417; Holladay et al., *J. Med. Chem.*, 40:26, 4169-94 (1997); Schmitt et al., *Annual Reports Med. Chem.*, Capítulo 5, 41-51 (2000); Stevens et al., *Psychopharmacology*, (1998) 136: 320-27; y Shytle et al., *Molecular*

217.587
A.M.V.

Psychiatry, (2002), 7, pp. 525-535.

[0004] Se han descrito diferentes compuestos heterocíclicos que llevan un nitrógeno básico y evidencian afinidad de receptor nicotínico o muscarínico de acetilcolina o se reivindicaron para el uso en la enfermedad de Alzheimer, *por ej.* 1*H*-pirazol y compuestos pirrol-azabíclicos (WO2004013137); agonistas nicotínicos de acetilcolina (WO2004039366); derivados ureido-pirazol (WO0112188); derivados del oxadiazol que posean actividad de inhibición de acetilcolinesterasa y actividad agonista muscarínica (WO9313083); derivados aminoácidos de pirazol-3-carboxílico como compuestos farmacéuticos (WO2006077428); arilpiperidinas (WO2004006924); ureidoalquilpiperidinas (US6605623); compuestos con actividad sobre receptores mucarínicos (WO9950247). Asimismo, los moduladores de los receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 7 se divulgan en WO06008133, bajo el nombre del mismo solicitante.

Síntesis

[0005] Entre otras cosas, la invención brinda compuestos nuevos que actúan como agonistas completos o parciales del receptor $\alpha 7$ nicotínico de acetilcolina ($\alpha 7$ nAChR), composiciones farmacéuticas que contienen los mismos compuestos y el uso de los mismos para el tratamiento de enfermedades que pueden beneficiarse por la activación del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 tales como trastornos neurológicos, neurodegenerativos, psiquiátricos, cognitivos, inmunológicos, inflamatorios, metabólicos, adictivos, nociceptivos, y sexuales, en particular la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y/u otros.

Breve descripción del dibujo

[0006] Figura 1: Patrón de rayos X de diversas formas de cristales de la sal clorhídrica.

[0007] Figura 2: Escaneo por calorimétrico diferencial de barrido (DSC) de diversas formas de cristales de la sal clorhídrica.

[0008] Figura 3: Análisis termogravimétrico (TGA) de diversas formas de cristales de la sal clorhídrica.

[0009] Figura 4: DVS de la sal mono-HCl (SIN cambio de forma luego de la prueba DVS).

[0010] Figura 5: DVS de la sal clorhídrica (cristal II) (SIN cambio de forma luego de la prueba DVS).

[0011] Figura 6: DVS de la sal clorhídrica (cristal III) (datos del minuto de pre-selección).

[0012] Figura 7: DVS de la sal clorhídrica (cristal IV).

[0013] Figura 8: Efecto del pH y equivalencia de HCl en la formación de la sal HCl.

[0014] Figura 9: Efecto del pH y equivalencia de HCl en la formación de la sal HCl.

[0015] Figura 10: Conversión de sales más altas en cristal I mono-HCl 256 mg; la sal di-HCl se mezcló en 4 volúmenes de acetona + 0,5 volúmenes de etanol ASDQ a temperatura ambiente. La mezcla resultante proporcionó un pH de ~2. Para aumentar el pH, se añadieron 0,02 mL de NaOH 30% que aumentó el pH a 5-5,5. La mezcla se agitó durante la noche y se convirtió a mono-HCl. Se obtuvieron 173 mg de mono-HCl.

[0016] Figura 11: Conversión de mono-HCl a la Forma II por disminución del pH (mediante mezcla durante la noche).

[0017] Figura 12: Escaneo por calorimétrico diferencial de barrido (DSC) de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I.

[0018] Figura 13: Análisis termogravimétrico (TGA) de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I.

[0019] Figura 14: Rayos X de patrón de difracción de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I.

[0020] Figura 15: Análisis isotérmico DVS de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I.

[0021] Figura 16: Escaneo por calorimétrico diferencial de barrido (DSC) de la

B
X

sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II.

[0022] Figura 17: Análisis termogravimétrico (TGA) de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II.

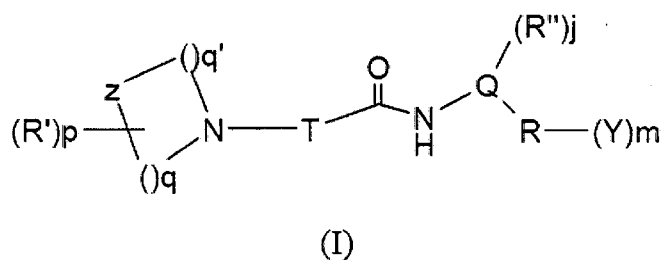
[0023] Figura 18: Rayos X de patrón de difracción de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II.

[0024] Figura 19: Análisis isotérmico DVS de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II.

Descripción de determinadas realizaciones particulares

Compuestos

[0025] En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):



en donde

T es un (C3-C5) alcano- α,ω -diilo o alqueno- α,ω -diilo, que opcionalmente porta un grupo oxo y se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; grupos hidroxil; grupos (C1-C5) alquilo, alcoxi, fluoralquilo, hidroxialquilo, alquilideno, fluoralquilideno; grupos (C3-C6) cicloalcano-1,1-diilo, oxacicloalcano-1,1-diilo; grupos (C3-C6) cicloalcano-1,2-diilo, oxacicloalcano-1,2-diilo, en donde los enlaces del radical 1,2-diilo forman un anillo fusionado con la cadena T; y con la condición de que cuando T porta un grupo oxo, éste no es parte de un enlace amida;

z es CH_2 , N, O, S, S(=O) , o S(=O)_2 ;

q y q' son, independientemente uno del otro, números enteros de 1 a 4, con la

condición que la suma de $q + q'$ no sea mayor a 6;

p es 0, 1, o 2;

R' , independientemente uno del otro para $p = 2$, se selecciona del grupo compuesto por mono- o di-[(C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico]aminocarbonilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

Q es un grupo de la Fórmula



R'' es C1-C3 alquilo; es 0 o 1;

R es un anillo aromático de 5 a 10 miembros o anillo heteroaromático; m es 0, 1, 2, o 3;

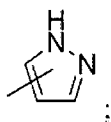
Y representa, independientemente uno del otro cuando m es superior a 1, halógeno; hidroxil; mercapto; ciano; nitro; amino; (C1-C6) alquilo, lineal, ramificado o cíclico trihaloalquilo, di- o trihaloalcoxi, alcoxi, o alquilcarbonilo; (C3-C6) cicloalquil-(C1-C6) alcoxi; (C3-C6) cicloalquil-(C1-C6) alquilo; (C1-C6) alquilcarbonilamino lineal, ramificado o cíclico; mono- o di-(C1-C6) alquilaminocarbonilo lineal, ramificado o cíclico; carbamoilo; (C1-C6) alquilsulfonilamino lineal, ramificado o cíclico; (C1-C6) alquilsulfonilo lineal, ramificado o cíclico; mono- o di-(C1-C6) alquilsulfamoilo lineal, ramificado o cíclico; (C1-C6) alcoxi-(C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico; o, cuando $m=2$, dos sustituyentes Y , junto con los átomos del grupo R al que están unidos pueden formar un anillo.

[0026] En una primera realización preferida, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I):

T es butano-1,4-diilo opcionalmente sustituido con uno o más (C1-C3) alquilo, halógeno; z es N u O;

R' independientemente uno del otro para $p = 2$, se selecciona del grupo compuesto por mono- o di-[(C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico]aminocarbonilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

Q es



p, q, q', R'', j, R, Y y m son tal como se definen bajo la Fórmula (I);

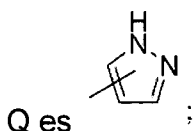
En esta realización, particularmente los compuestos preferidos de la Fórmula (I) son aquellos en los que:

T es butano-1,4-diilo;

z es N u O;

R' se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

p es 0 o 1;



Q es

j es 0;

R es un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 10 miembros;

q, q', R, Y y m son tal como se definen bajo la Fórmula (I).

Otro grupo de compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que:

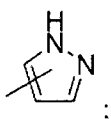
T es butano-1,4-diilo;

z es N;

p es 1;

R' es (C1-C6) acilo;

Q es ;



j es 0;

R es fenilo, piridilo, tienilo; indolilo; m es 0, 1 o 2;

Y representa, independientemente de los demás cuando m es superior a 1, halógeno; hidroxilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, trihaloalquilo, di- o trihaloalcoxi, alcoxi; (C3-C6) cicloalquil-(C1-C6) alquilo;

q, q' son tal como se definen bajo la Fórmula (I);

En aun otra realización preferida, la invención brinda compuestos, en adelante referidos como G1 de la Fórmula (I), en donde:

T es propano-1,3-diilo opcionalmente sustituido con (C1-C3) alquilo, halógeno;

z es CH₂, N, O;

Q es un grupo de la Fórmula

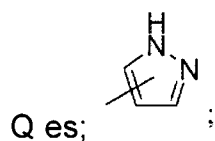


R', p, q, q', R'', j, R, Y y m son tal como se definen bajo la Fórmula (I);

[0027] Dentro de G1, particularmente los compuestos preferidos de la Fórmula (I) son aquellos en los que:

T es propano-1,3-diilo opcionalmente sustituido con (C1-C3) alquilo, halógeno;

Z es CH₂;



q y q' son, independientemente uno del otro, 1 o 2; p es 0 o 1;

R' se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

j es 0;

R, Y y m son tal como se definen bajo la Fórmula (I).

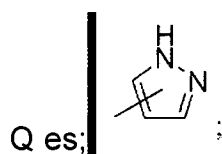
Dentro de G1, otro grupo de compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que:

T es propano-1,3-diilo;

z es CH₂;

q y q' son, independientemente uno del otro, 1 o 2; p es 0 o 1;

R' se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico;



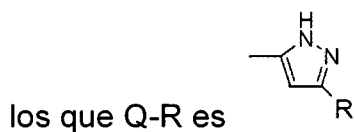
j es 0;

R es fenilo, piridilo, naftilo;

m es 1 o 2;

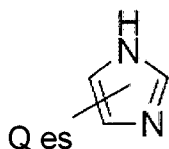
Y representa, independientemente uno del otro cuando m es superior a 1, halógeno; hidroxilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, trihaloalquilo, di- o trihaloalcoxi, alcoxi; (C3-C6) cicloalquil-(C1-C6) alcoxi.

[0028] Dentro de este grupo, ciertos compuestos de la invención son aquellos en



[0029] Dentro de G1 se incluye otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula (I) en donde T es propano-1,3-diilo opcionalmente sustituido con (C1-C3) alquilo, halógeno;

z es CH₂;



q y q' son, independientemente uno del otro, 1 o 2;

p es 0 o 1;

R' se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

j es 0;

R, Y y m son tal como se definen bajo la Fórmula (I);

Un cuarto grupo de compuestos preferidos bajo G1 son aquellos en los que

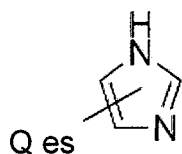
T es propano-1,3-diilo;

Z es CH₂;

q y q' son, independientemente uno del otro, 1 o 2;

p es 0 o 1;

R' se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico;



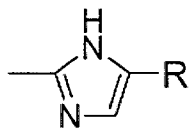
j es 0;

R es fenilo, piridilo, naftilo;

m es 1 o 2;

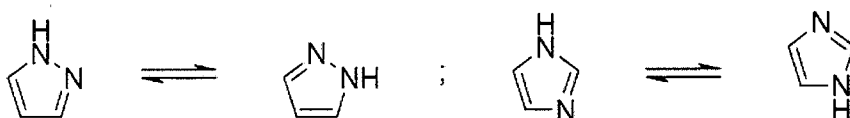
Y representa, independientemente de los demás cuando m es superior a 1, halógeno; hidroxilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, trihaloalquilo, di- o trihaloalcoxi, alcoxi; (C3-C6) cicloalquil-(C1-C6) alcoxilo.

[0030] Dentro de este grupo, los compuestos altamente preferidos son aquellos en



los que Q-R es

[0031] Tal como será evidente para una persona versada en la materia técnica, el anillo no sustituido de nitrógeno, pirazoles e imidazoles, como en los compuestos de la presente invención, se los conoce con aptitudes para equilibrarse rápidamente en solución, como mezclas de ambos tautómeros:



por lo tanto, en la siguiente descripción, en donde se indica sólo un tautómero para los compuestos de la Fórmula (I), el otro tautómero también está definido como si estuviera dentro del alcance de la presente invención.

[0032] Los compuestos de la invención pueden ser de la forma de bases libres o sales ácidas de adición, preferentemente sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. La invención también proporciona isómeros y diastereoisómeros independientes de los compuestos de la Fórmula (I), o mezclas de los mismos (*por ej.*, mezclas racémicas y diastereoméricas).

[0033] La actividad farmacológica de un grupo representativo de los compuestos de la Fórmula (I) se demostró en un ensayo *in vitro* utilizando células estables transfectadas con el receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 y células que expresan a los receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 1 y alfa 3 y al receptor 5HT3 como controles para la selectividad.

[0034] Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden proporcionar de acuerdo con la presente invención en cualquiera de una variedad de formas usuales, por ejemplo como sales farmacéuticamente aceptables, como formas de cristales particulares, etc. En algunas realizaciones, se proporcionan prodrogas de uno o más compuestos de la Fórmula (I). Diversas formas de prodrogas son conocidas en el campo técnico, por ejemplo según se las trata en Bundgaard (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen *et al.* (ed.); *Design and Application*

of Prodrugs", *Textbook of Drug Design and Development*, Capítulo 5, 113-191 (1991); Bundgaard *et al.*, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); Bundgaard *et al.*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); y Higuchi and Stella (eds.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

Usos

[0035] Los agentes que unen a los receptores nicotínicos de acetilcolina se han indicado como medios útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de diversas enfermedades y factores, particularmente enfermedades psíquicas, enfermedades neurodegenerativas que comprenden una disfunción del sistema colinérgico y funciones de la memoria y/o discapacidad cognitiva, que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maniaca, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos cognitivos (tales como enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de la memoria, pérdida de la memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés), y otros usos tales como la adicción a la nicotina, incluido el cese de fumar, tratamiento del dolor (es decir, uso analgésico), proporción de neuroprotección y tratamiento de la desadaptación horaria. Vea, por ejemplo WO 97/30998; WO 99/03850; WO 00/42044; WO 01/36417; Holladay *et al.*, *J. Med. Chem.*, 40:26, 4169-94 (1997); Schmitt *et al.*, *Annual Reports Med. Chem.*, Chapter 5, 41-51 (2000); Stevens *et al.*, *Psychopharmacology*, (1998) 136: 320-27; y Shytle *et al.*, *Molecular Psychiatry*, (2002), 7, pp. 525-535.

[0036] Por lo tanto, de acuerdo con la invención, se proporciona un método para el tratamiento del paciente, especialmente un humano, que padezca de cualquier de enfermedades psíquicas, enfermedades neurodegenerativas que comprenden una disfunción del sistema colinérgico y/o funciones de la memoria y/o discapacidad cognitiva, que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maniaca, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, y/o trastornos cognitivos (tales como

enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de la memoria, pérdida de la memoria, déficit cognitivo, déficit de atención, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés), que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

[0037] Los trastornos neurodegenerativos cuyo tratamiento se incluye dentro de los métodos de la presente invención incluye, pero no se limitan al tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick (Friedland, *Dementia*, (1993) 192-203; Procter, *Dement Geriatr Cogn Disord.* (1999) 80-4; Sparks, *Arch Neurol.* (1991) 796-9; Mizukami, *Acta Neuropathol.* (1989) 52-6; Hansen, *Am J Pathol.* (1988) 507-18), enfermedad difusa del cuerpo de Lewy, parálisis supranuclear progresiva (síndrome Steel- Richardson, vea Whitehouse, *J Neural Transm Suppl.* (1987) 24:175-82; Whitehouse, *Arch Neurol.* (1988) 45(7):722-4; Whitehouse, *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1995;9 Suppl 2:3-5; Warren, *Brain.* 2005 Feb;128(Pt 2):239-49), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), enfermedades motoneuronales que incluyen a la esclerosis lateral amiotrófica (Nakamizo, *Biochem Biophys Res Commun.* (2005) 330(4), 1285-9; Messi, *FEBS Lett.* (1997) 411(1):32-8; Mohammadi, *Muscle Nerve.* (2002) Oct;26(4):539-45; Hanagasi, *Brain Res Cogn Brain Res.* (2002) 14(2):234-44; Crochemore, *Neurochem Int.* (2005) 46(5):357-68), ataxias degenerativas, degeneración corticobasal, demencia ALS (esclerosis lateral amiotrófica)-Parkinson Complejo de Guam, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington (Kanazawa, *J Neurol Sci.* (1985) 151-65; Manyam, *J Neurol.* (1990) 281-4; Lange, *J Neurol.* (1992) 103-4; Vetter, *J Neurochem.* (2003) 1054-63; De Tommaso, *Mov Disord.* (2004) 1516-8; Smith, *Hum Mol Genet.* (2006) 3119-31; Cubo, *Neurology.* (2006) 1268-71), enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad Machado-Joseph/ataxia espinocerebelosa de tipo 3, degeneraciones olivopontocerebelosas, enfermedad de Gilles De La Tourette, parálisis bulbar, parálisis pseudo bulbar, atrofia musculoespinal, atrofia músculo espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander,

enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesia espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedades priónicas (tales como enfermedades de Creutzfeldt- Jakob, Gerstmann- Straussler-Scheinker, Kuru e insomnio familiar fatal), y trastornos neurodegenerativos que ocurran producto de isquemia o infarto cerebral, incluida la oclusión embólica y oclusión trombótica así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (que incluye, pero no se limita a las hemorragia epidural, subdural, subaracnoide e intracerebral), y lesiones intracraneales e intervertebrales (que incluye, pero no se limita a las contusiones, penetraciones, cizallamiento, compresión y laceración).

[0038] Asimismo, los agonistas del receptor $\alpha 7$ nACh, tales como los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar la demencia relacionada con la senilidad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria incluida la pérdida de memoria relacionada con la edad, senilidad, demencia vascular, enfermedad de la materia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia por traumatismo cerebral y lesiones cerebrales difusas, demencia pugilística, demencia relacionada con el alcoholismo (Síndrome de Korsakoff) y demencia del lóbulo frontal. Vea, por ej., WO 99/62505., Tomimoto Dement Geriatr Cogn Disord. (2005), 282-8; Tohgi - J Neural Transm. (1996), 1211-20; Casamenti, Neuroscience (1993) 465-71, Kopelman, Br J Psychiatry (1995) 154-73; Cochrane, Alcohol Alcohol. (2005) 151-4). **[0039]** Se conoce que la proteína precursora del amiloide (APP) y los derivados péptidos A β de la misma, por ej., A β 1-42 y otros fragmentos, participan en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Los péptidos A β 1-42 no sólo están involucrados en la neurotoxicidad sino que también se los conoce por inhibir la función de los transmisores colinérgicos. Asimismo, se ha determinado que los péptidos A β se unen a los receptores $\alpha 7$ nACh. El reflejo antiinflamatorio es una respuesta del sistema nervioso autónomo a una señal inflamatoria. Al sentir un estímulo inflamatorio, el sistema nervioso autónomo responde por medio del nervio vago liberando acetilcolina y activando receptores nicotínicos $\alpha 7$ en macrófagos. A su vez, estos macrófagos liberan citoquinas. Los problemas en esta ruta se han asociado a enfermedades inflamatorias humanas que incluyen a

la artritis reumatoide, diabetes y sepsis. Los macrófagos expresan al receptor nicotínico $\alpha 7$ y es probable que este receptor medie en la respuesta colinérgica anti-inflamatoria. Vea por ejemplo Czura, C J et al., *J. Intern. Med.*, (2005) 257(2), 156-66; Wang, H. et al *Nature* (2003) 421 : 384-388; de Jonge *British Journal of Pharmacology* (2007) 151, 915-929. La reacción acrosomal del espermatozoide de los mamíferos es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por el espermatozoide. La activación de un $\alpha 7$ nAChR en los espermatozoides ha demostrado ser fundamental para la reacción acrosomal (Son, J.-H. and Meizel, S. *Biol. Reproduct.* 68: 1348-1353, 2003). Además, a los receptores nicotínicos se los implica en el papel que juegan en la respuesta del cuerpo a la ingesta de alcohol. Los agonistas del receptor $\alpha 7$ nACh, tales como los compuestos provistos en la presente, por lo tanto, también son útiles para el tratamiento de estos trastornos, enfermedades y condiciones.

[0040] Por ejemplo, los agonistas para los subtipos de receptores $\alpha 7$ nACh también se los puede usar en el tratamiento de la adicción a la nicotina, incluido el cese del fumar, tratamiento del dolor y el tratamiento de trastornos de desadaptación horaria, obesidad, diabetes, trastornos sexuales y de fertilidad (por ej., eyaculación precoz y sequedad vaginal, vea US6448276), abuso de drogas (Solinas, *Journal of Neuroscience* (2007) 27(21), 5615-5620), e inflamaciones (Wang H, et al. (2003) *Nature* 421:384-388).

[0041] Un número de recientes observaciones apuntan a un efecto potencial neuroprotector de la nicotina en una diversidad de modelos de neurodegeneración en animales y en células cultivadas, que involucran insultos excitotóxicos (Prendergast, M. A., et al. *Med. Sci. Monit.* (2001), 7, 1153-1160; Garrido, R., et al. (2001), *J. Neurochem.* 76, 1395-1403; Semba, J., et al. (1996) *Brain Res.* 735, 335-338; Shimohama, S., et al. (1996), *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 777, 356-361; Akaike, A., et al. (1994) *Brain Res.* 644, 181-187), deprivación trófica (Yamashita, H., Nakamura, S. (1996) *Neurosci. Lett.* 213, 145-147), isquemia (Shimohama, S. (1998) *Brain Res.* 779, 359-363), trauma (Socci, D. J., Arendash, G. W. (1996) *Mol. Chem. Neuropathol.* 27, 285-305), muerte neuronal mediada por A β (Rusted, J. M., et al. (2000) *Behav. Brain Res.* 113, 121-129; Kihara, T., et al. (1997) *Ann. Neurol.* 42, 159-163; Kihara, T., et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276, 13541-13546)

y degeneración neuronal mediada por agregación de proteínas (Kelton, M. C. et al.(2000) *Brain Cogn* 43, 274-282). En muchas instancias en donde la nicotina evidencia un efecto neuroprotector, se ha invocado una participación directa de los receptores que comprenden al subtipo $\alpha 7$ (Shimohama, S. et al. (1998) *Brain Res.* 779, 359-363; Kihara, T., et al. (2001) *J.Biol.Chem.* 276, 13541-13546; Kelton, M. C., et al. (2000) *Brain Cogn* 43, 274-282; Kem, W. R. (2000) *Behav. Brain Res.* 113, 169-181; Dajas-Bailador, F. A., et al. (2000) *Neuropharmacology* 39, 2799-2807; Strahlendorf, J. C., et al. (2001) *Brain Res.* 901, 71-78) sugiriendo que la activación de receptores nicotínicos de acetilcolina que contienen al subtipo $\alpha 7$ pueden ser instrumentales en mediar en los efectos neuroprotectores de la nicotina. Los datos disponibles sugieren que los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ representan un objetivo molecular válido para el desarrollo de agonistas/moduladores positivos activos como moléculas neuroprotectoras. De hecho, los agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ ya se han identificado y evaluado como posibles derivadores para el desarrollo de drogas neuroprotectoras Jonnala, R. R., et al.(2002) *Life Sci.* 70, 1543-1554; Bencherif, M., et al. (2000) *Eur.J.Pharmacol.* 409, 45-55; Donnelly-Roberts, D. L., et al. (1996) *Brain Res.* 719, 36-44; Meyer, E. M., et al. (1998) *J. Pharmacol. Exp.Ther.* 284, 1026-1032; Stevens, T. R., et al. (2003) *J. Neuroscience* 23, 10093-10099). Los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar para el tratamiento de dichas enfermedades.

[0042] De acuerdo con la invención, se proporciona un método para el tratamiento de un paciente, especialmente un humano, que padezca demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

[0043] La presente invención incluye métodos para el tratamiento de pacientes que padezcan disminuciones de la memoria debido a, por ejemplo, disminuciones cognitivas leves debido a la edad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, envejecimiento, trauma craneal, accidente cerebro-vascular, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia

multiinfarto y otros trastornos neurológicos, así como VIH y enfermedades cardiovasculares, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula(I). De acuerdo con una realización de la invención existe un método para el tratamiento y/o prevención de la demencia en un paciente que padece de la enfermedad de Alzheimer que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) a fin de inhibir el enlace de un péptido beta amiloide (preferentemente, A β 1-42) con receptores nACh, preferentemente receptores α 7nACh, más preferentemente, receptores α 7nACh humanos (así como un método para el tratamiento y/o prevención de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer que incluyen, pero no se limitan a los déficits cognitivos y del lenguaje, apraxias, depresión, delirios y otros síntomas y manifestaciones neuropsiquiátricos, así como anomalías en el movimiento y en la motricidad).

[0044] La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades amiloidosis, por ejemplo, angiopatía cerebral hereditaria, amiloidosis heredofamiliar no neuropática, síndrome de Down, macroglobulinemia, fiebre mediterránea familiar secundaria, síndrome de Muckle-Wells, mieloma múltiple, amiloidosis pancreática y cardíaca relacionada, neuropatía por hemodiálisis crónica, y amiloidosis finlandesa y de Iowa.

[0045] Asimismo a los receptores nicotínicos se los implica en el papel que juegan en la respuesta del cuerpo a la ingesta de alcohol. Por lo tanto, los agonistas para los receptores α 7nACh se pueden utilizar en el tratamiento de la abstinencia de alcohol y terapias de anti-intoxicación. Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención se proporciona un método para el tratamiento de un paciente durante la abstinencia de alcohol y para el tratamiento de un paciente con terapia de anti-intoxicación que comprenda la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

[0046] Los agonistas para los subtipos de receptores α 7nACh también se pueden utilizar para neuroprotección contra daños asociados con accidentes cerebrovasculares e isquemia así como con excitotoxicidad inducida por glutamato. Por lo

tanto, de acuerdo con una realización de la invención se proporciona un método para el tratamiento de un paciente con el objeto de brindar neuroprotección contra daños asociados con accidentes cerebro-vasculares e isquemia así como con excitotoxicidad inducida por glutamato que comprenda la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

[0047] Los agonistas de los subtipos de receptores $\alpha 7$ nACh también se pueden usar en el tratamiento de la adicción a la nicotina, inducción a dejar de fumar, tratamiento del dolor tratamiento de trastornos de desadaptación horaria, obesidad, diabetes, trastornos sexuales y de fertilidad (por ej., eyaculación precoz y sequedad vaginal, vea US 6448276), abuso de drogas (Solinas, Journal of Neuroscience (2007) 27(21), 5615-5620), e inflamaciones. Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención se proporciona un método para el tratamiento de un paciente que padezca de adicción a la nicotina, pánico, desadaptación horaria, obesidad y/o diabetes, o un método para inducir a dejar de fumar en un paciente que comprenda la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

[0048] El reflejo antiinflamatorio es una respuesta del sistema nervioso autónomo a una señal inflamatoria. Al sentir un estímulo inflamatorio, el sistema nervioso autónomo responde por medio del nervio vago liberando acetilcolina y activando receptores nicotínicos $\alpha 7$ en macrófagos. A su vez, estos macrófagos liberan citoquinas. Los problemas en esta ruta se han asociado a enfermedades inflamatorias humanas que incluyen a la artritis reumatoide, diabetes y sepsis. Los macrófagos expresan al receptor nicotínico $\alpha 7$ y es probable que este receptor medie en la respuesta colinérgica anti-inflamatoria. Por lo tanto, los compuestos con afinidad al receptor $\alpha 7$ nACh en macrófagos pueden ser de utilidad para las enfermedades inflamatorias, incluidas la artritis reumatoide, diabetes y sepsis. Vea, por ej., Czura, C J et al., J.Intern. Med., (2005) 257(2), 156-66; Wang, H. et al *Nature* (2003) 421 : 384-388; de Jonge British Journal of Pharmacology (2007) 151, 915– 929.

[0049] Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención se proporciona un método para el tratamiento de un paciente (por ej., un mamífero, tal como un

humano) que padezca de una enfermedad inflamatoria, tal como, pero no limitado a artritis reumatoide, diabetes o sepsis, que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

[0050] La reacción acrosomal del espermatozoide de los mamíferos es un proceso de exocitosis importante en la fertilización del óvulo por el espermatozoide. La activación de un $\alpha 7$ nAChR en los espermatozoides ha demostrado ser fundamental para la reacción acrosomal (Son, J.-H. and Meizel, S. Biol. Reproduct. 68: 1348-1353 2003). En consecuencia, los agentes $\alpha 7$ selectivos demuestran utilidad para el tratamiento de trastornos de fertilidad. Asimismo, debido a la afinidad con los receptores $\alpha 7$ nACh, los derivados etiquetados de los compuestos de la Fórmula (I) (por ejemplo, derivados etiquetados C11 o F18) se pueden usar en técnicas de diagnóstico por imágenes neuronal de los receptores dentro, por ej., del cerebro. Por lo tanto, mediante el uso de dichos agentes etiquetados in vivo se puede llevar a cabo una técnica de diagnóstico por imágenes usando por ejemplo, técnicas de diagnóstico por imágenes por TEP (tomografía por emisión de positrones).

[0051] La condición de una disminución de la memoria se manifiesta por la disminución en la capacidad de aprender nueva información y/o en la incapacidad de recordar información aprendida previamente. La disminución de la memoria es un síntoma primario de la demencia y también puede ser un síntoma asociado con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, VIH, enfermedad cardiovascular, y trauma craneal así como una disminución cognitiva relacionada con la edad.

[0052] Por lo tanto, de acuerdo con una realización de la invención se proporciona un método para el tratamiento de un paciente que padece de, por ejemplo, disminuciones cognitivas leves (MCI, por sus siglas en inglés), demencia vascular (VaD, por sus siglas en inglés), disminución cognitiva relacionada con la edad (AACD, por sus siglas en inglés), amnesia asociada con una operación a corazón abierto, paro cardíaco, y/o anestesia general, déficits de memoria debido a exposición temprana con agentes anestésicos, disminución de la memoria

inducida por privación del sueño, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, demencia relacionada con el SIDA, disminución cognitiva relacionada con la epilepsia, síndrome de Down, demencia relacionada con el alcoholismo (síndrome de Korsakoff), disminuciones de la memoria inducidas por drogas/sustancias, Demencia Pugilística (síndrome del boxeador), y demencia animal (por ej., perros, gatos, caballos, etc.) que comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I).

[0053] La dosis de los compuestos para uso en terapia puede variar dependiendo de, por ejemplo, la vía de administración, la naturaleza y gravedad de la enfermedad. En general, se puede obtener un efecto farmacológicamente aceptable en humanos con dosis diarias desde 0,01 a 200 mg/kg.

[0054] En algunas realizaciones de la presente invención, uno o más compuestos de la fórmula (I) se administran en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos. La frase "en combinación", tal como se usa en la presente, se refiere a los agentes que se administran de manera simultánea a un sujeto. Será apreciado que dos o más agentes se consideren para la administración "en combinación" siempre que un sujeto se exponga simultáneamente a ambos (o más) agentes. Cada uno de los dos o más agentes se puede administrar de acuerdo con un programa diferente; no se requiere que se administren dosis individuales de agentes diferentes al mismo tiempo o en la misma composición. Por el contrario, siempre que ambos (o más agentes) permanezcan en el cuerpo del sujeto, se consideran que se administraron "en combinación".

[0055] Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (I), en formas como las descritas en la presente, se pueden administrar en combinación con uno o más moduladores de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$. En forma alternativa o adicional, los compuestos de la fórmula (I), en formas como las descritas en la presente, se pueden administrar en combinación con uno o más agentes anti-sicóticos, analgésicos, anti-inflamatorios u otros agentes farmacéuticamente activos.

[0056] Las cantidades efectivas de un amplio rango de otros farmacéuticamente

activos son bien conocidos por aquellos versados en la materia técnica. Sin embargo, es correcto dentro de la competencia de los técnicos especializados determinar el rango de cantidad efectiva óptima de otro agente farmacéuticamente activo. El compuesto de la Fórmula (I) y de otro agente farmacéuticamente activo pueden actuar en forma aditiva o, en otras realizaciones, en forma sinérgica. En algunas realizaciones de la invención, en donde se administra otro agente farmacéuticamente activo a un animal, la cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) es inferior a lo que sería la cantidad efectiva cuando no se administra otro agente farmacéuticamente activo. En este caso, sin estar sujeto a la teoría, se cree que el compuesto de la Fórmula (I) y el otro agente farmacéuticamente activo actúan de manera sinérgica. En algunos casos, el paciente que necesita el tratamiento se trata con uno o más agentes farmacéuticamente activos. En algunos casos, el paciente que necesita el tratamiento se trata con, por lo menos, dos agentes farmacéuticamente activos.

[0057] En algunas realizaciones, el otro agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo compuesto por uno o más agentes antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes anti-sicóticos o mejoradores cognitivos. Los ejemplos de las clases de antidepresivos que se pueden usar en combinación con los compuestos activos de la presente invención incluyen a los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva (ISRS), antagonistas del receptor NK-1, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMAs), inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (SNRIs), antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas del α -adrenoreceptor, y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina apropiados incluyen tricíclicos amino terciarios y tricíclicos amino secundarios. Los tricíclicos amino terciarios y tricíclicos amino secundarios apropiados incluyen al amitriptilina, clomipramina, doxepin, imipramina, trimipramina, dotiepin, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Los inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva apropiados incluyen al fluoxetina, citolopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Los ejemplos de inhibidores de la monoamina oxidasa incluyen al

isocarboxazid, fenelzine, y tranilcipromina. Los inhibidores reversibles de monoamina oxidasa apropiados incluyen al moclobemida. Los inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina apropiados para el uso en la presente invención incluyen al velanfaxina, nefazodona, milnacipran, y duloxetina. Los antagonistas CRF apropiados incluyen a aquellos compuestos descritos en las Publicaciones de Patentes Internacionales N° WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 y WO 94/13677. Los antidepresivos atípicos incluyen al bupropion, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Los antagonistas del receptor NK-1 apropiados incluyen a aquellos referidos en la Publicación de Patente Atención WO 01/77100.

[0058] Los agentes ansiolíticos que se usan en combinación con los compuestos de la Fórmula (I) incluyen sin limitación a las benzodiacepinas y a los agonistas o antagonistas de serotonina 1A (5-HT_{1A}), especialmente los agonistas parciales 5-HT_{1A} y los antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF). Los ejemplos de benzodiacepinas apropiadas incluyen al alprazolam, clordiazepóxido, clonazepan, clorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam. Los ejemplos de agonistas y antagonistas del receptor 5-HT_{1A} incluyen a la buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona.

[0059] Los agentes anti-sicóticos que se usan en combinación con los compuestos de la Fórmula (I) incluyen sin limitación a la fetiazina alifática, a la fenotiazina piperazina, a la butirofenona, a la benzamida sustituida, y a la tioxantina. Ejemplos adicionales de dichas drogas incluyen sin limitaron al haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, y ziprasidona. En algunos casos, la droga es un anticonvulsivo, por ej., fenobarbital, fenitoína, primidona o carbamazepina.

[0060] Los mejoradotes cognitivos que se usan en combinación con los compuestos de la Fórmula (I) incluyen, sin limitación, a las drogas que modulan los niveles de los neurotransmisores (*por ej.*, inhibidores de acetilcolinesterasa o colinesterasa, agonistas del receptor colinérgico o antagonistas del receptor de serotonina), drogas que modulan el nivel de Aβ soluble, formación de fibril amiloide, o carga de placa amiloide (*por ej.*, inhibidores de la γ-secretasa

inhibidores de la β -secretasa, terapias de anticuerpos, y enzimas degradativas), y drogas que protegen la integridad neuronal (*por ej.*, antioxidantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de caspasa, y hormonas). Otras drogas candidatas representativas que se co-administran con los compuestos de la invención incluyen a los inhibidores de colinesterasa, (*por ej.*, tacrine (COGNEX[®]), donepezil (ARICEPT[®]), rivastigmina (EXELON[®]) galantamina (REMINYL[®]), metrifonato, fisostigmina, y Huperzina A), antagonistas y agonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA) (*por ej.*, dextrometorfano, memantina, maleato de dizocilpina (MK-801), xenón, remacemida, eliprodilo, amantadina, D-cicloserina, felbamato, ifenprodilo, CP-101606 (Pfizer), Delucemina, y los compuestos descritos en las Patentes de los EE. UU. Nros. 6.21.985 y 6.635.270), ampakinas (*por ej.*, ciclotiazida, aniracetam, CX-516 (Ampalex[®]), CX-717, CX-516, CX-614, y CX-691 (Cortex Pharmaceuticals, Inc. Irvine, CA), 7-cloro-3-metil-3-4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina S,S-dióxido (vea Zivkovic *et al.*, 1995, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 272:300-309; Thompson *et al.*, 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92:7667-7671), 3-biciclo[2,2,1]hept-5-en-2-il-6-cloro-3,4-dihidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida-1,1-dióxido (Yamada, *et al.*, 1993, *J. Neurosc.* 13:3904-3915); 7-flúor-3-metil-5-etil-1,2,4-benzotiadiazina-S,S-dióxido; y compuestos descritos en las Patentes de los EE.UU. Nros. 6.620.808 y en los Nros. de Solicitudes de Patentes Internacionales WO 94/02475, WO 96/38414, WO 97/36907, WO 99/51240, y WO 99/42456), benzodiacepina (BZD)/moduladores del complejo de receptores GABA (*por ej.*, progabida, gengabina, zaleplon, y compuestos descritos en las Patentes de los EE.UU. Nros. 5.538.956, 5.260.331, y 5.422.355); antagonistas de la serotonina (*por ej.*, moduladores del receptor 5HT, antagonistas o agonistas 5HT_{1A} o (incluidos sin limitación el lecozotan y los compuestos descritos en los Nros. de Patentes de los EE.UU. 6.465.482, 6.127.357, 6.469.007, y 6.586.436, y en las Publicaciones de Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT) N° WO 97/03982) y antagonistas de 5-HT₆ (incluidos sin limitación a los compuestos descritos en los Nros. de Patentes de los EE.UU. 6.727.236, 6.825.212, 6.995.176, y 7.041.695)); nicotínicos (*por ej.*, niacina); muscarínicos (*por ej.*, xanomelina, CDD-0102, cevimelina, talsaclidina, oxibutin, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsium y

darifenacina); inhibidores de la monoamina oxidasa de tipo B (MAO B) (*por ej.*, rasagilina, selegilina, deprenilo, lazabemida, safinamida, clorgilina, pargilina, hidrocloreuro de N-(2-aminoetil)-4-clorobenzamida, y N-(2-aminoetil)-5(3-flúorfenil)-4-tiazolecarboxamida clorhidrato); inhibidores de fosfodiesterasas (PDE) IV (*por ej.*, roflumilast, arofillina, cilomilast, rolipram, RO-20-1724, teofilina, denbufilina, ARIFLO, ROFLUMILAST, CDP-840 (un tri-aril etano) CP80633 (una pirimidona), RP 73401 (Rhone-Poulenc Rorer), denbufilina (SmithKline Beecham), arofillina (Almirall), CP-77,059 (Pfizer), pirid[2,3d]piridazin-5-onas (Syntex), EP-685479 (Bayer), T-440 (Tanabe Seiyaku), y SDZ-ISQ-844 (Novartis)); proteínas G; moduladores de canal; inmuno-terapéuticos (*por ej.*, los compuestos descritos en las Solicitudes de Patentes de los EE.UU. Nros. US 2005/0197356 y US 2005/0197379); antiamiloidógenos o agentes de disminución de amiloides (*por ej.*, bapineuzumab y compuestos descritos en la Patente de los EE.UU. Nro. 6.878.742 o en la Solicitud de Patentes de los EE.UU. Nros. US 2005/0282825 o US 2005/0282826); moduladores de los receptores activados por estatinas y peroxisomas (PPARS) (*por ej.*, gemfibrozil (LOPID[®]), fenofibrato (TRICOR[®]), maleato de rosiglitazona (AVANDIA[®]), pioglitazona (Actos[™]), rosiglitazona (Avandia[™]), clofibrato y bezafibrato); inhibidores de cisteinil proteasa; un inhibidor del Receptor para Productos Finales con Glicación Avanzada (RAGE) (*por ej.*, aminoguanidina, piridoxamina carnosina, fenazindiamina, OPB-9195, y tenilsetam); agentes neurotrópicos directos o indirectos (*por ej.*, Cerebrolysin[®], piracetam, oxiracetam, AIT-082 (Emilieu, 2000, *Arch. Neurol.* 57:454)); inhibidores de la beta-secretasa (BACE), α -secretasa, inmunofilinas, inhibidores de caspasa-3, inhibidores de las proteínas quinasa Src, activadores del activador de tejido plasminogénico (TPA), moduladores AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico), agonistas M4, inhibidores de JNK3, agonistas de LXR, antagonistas H3, y antagonistas de la angiotensina IV. Otros mejoradotes cognitivos incluyen, sin limitación, a la acetil-1-carnitina, citicolina, huperzine, DMAE (dimetilaminoetanol), extracto de Bacopa monneiri, extracto de salvia, L-alfa gliceril fosforil colina, Ginko biloba y extracto de Ginko biloba, Vinpocetina, DHA, nootrópicos incluidos la Feniltropina, Pikatropina (de Creative Compounds, LLC, Scott City, MO), besipirdina, linopirdina, sibopirdina, estrógenos y

compuestos estrogénicos, idebenona, T-588 (Toyama Chemical, Japan), y FK960 (Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.). Los compuestos descritos en los Nros. de Patentes de los EE.UU. 5.219.857, 4.904.658, 4.624.954 y 4.665.183 son también útiles como mejoradores cognitivos según se definen en la presente. Los mejoradores cognitivos que actúan por medio de uno o más de los mecanismos antes mencionados también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

[0061] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) y los mejoradores cognitivos actúan en forma aditiva o, en otras realizaciones, en forma sinérgica. En algunas realizaciones, en donde un mejorador cognitivo y un compuesto de la Fórmula (I) de la invención se co-administran a un animal, la cantidad efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención es inferior que lo que sería la cantidad efectiva cuando no se administra el agente mejorador cognitivo. En algunas realizaciones, en donde un mejorador cognitivo y un compuesto de la Fórmula (I) de la invención se co-administran a un animal, la cantidad efectiva del mejorador cognitivo es inferior a lo que sería la cantidad efectiva cuando no se administra el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la invención. En algunas realizaciones, un mejorador cognitivo y un compuesto de la Fórmula (I) de la invención se co-administran a un animal en dosis que son inferiores a las cantidades efectivas en casos en donde no se co-administren. En estos casos, sin estar sujeto a la teoría, se cree que el compuesto de la Fórmula (I) y el mejorador cognitivo actúan de manera sinérgica.

[0062] En algunas realizaciones, el otro agente farmacéuticamente activo es un agente útil para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o en trastornos asociados con la enfermedad de Alzheimer, tal como la demencia. Los agentes de ejemplo útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer incluyen, pero no se limitan al donezepilo, rivastigmina, galantamina, memantina y tacrine.

[0063] En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I) se administra junto con otro agente farmacéuticamente activo en una administración o composición única.

[0064] En algunas realizaciones, se puede administrar una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) y una cantidad efectiva de otro agente farmacéuticamente activo con la misma composición.

[0065] En otra realización, se puede administrar concurrentemente una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) y una composición independiente que comprende una cantidad efectiva de otro agente farmacéuticamente activo. En otra realización, se administra una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) antes o subsiguientemente a la administración de una cantidad efectiva de otro agente farmacéuticamente activo. En esta realización, el compuesto de la Fórmula (I) se administra mientras el otro agente farmacéuticamente activo ejerce el efecto terapéutico o el otro agente farmacéuticamente activo se administra mientras el compuesto de la Fórmula (I) ejerce el efecto preventivo o terapéutico.

[0066] Por lo tanto, en algunas realizaciones, la invención brinda una composición que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la Fórmula (I) de la presente invención y un transporte farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición asimismo comprende un segundo agente farmacéuticamente activo.

[0067] En otra realización, la composición asimismo comprende un agente farmacéuticamente activo que se selecciona del grupo compuesto por uno o más antidepresivos, agentes ansiolíticos, agentes anti-sicóticos o mejoradores cognitivos. Los agentes antidepresivos, ansiolíticos, anti-sicóticos y mejoradores cognitivos son apropiados para el uso en la composición que incluye a los antidepresivos, a los agentes ansiolíticos, a los agentes anti-sicóticos y a los mejoradores cognitivos que se brindan anteriormente.

[0068] En otra realización, el transporte farmacéuticamente aceptable es apropiado para la administración oral y la composición comprende una forma de dosis oral.

[0069] En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la Fórmula (I) se administra en combinación con tratamientos con drogas antidepresivas, tratamientos con drogas anti-sicóticas, y/o tratamientos con drogas anticonvulsivas.

[0070] En determinadas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) se administra en combinación con uno o más inhibidores de la recaptación de serotonina selectiva (ISRS) (por ejemplo, fluoxetina, citalopram, oxalato de escitalopram, maleato de fluvoxamina, paroxetina o setralina), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, amoxipina, clomipramina, doxepin, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, dotiepin, butriptilina, iprindole, o lofepramina), compuestos de la clase de las aminocetonas (por ejemplo, bupropion); en algunas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) se administra en combinación con un inhibidor de la monoamina oxidasa (IMAO) (por ejemplo, fenelzina, isocarboxazid, o tranilcipromina), un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina selectiva (ISRS) (por ejemplo, venlafaxina, nefazodona, milnacipran, duloxetina), un inhibidor de la recaptación de la norepinefrina (IRN) (por ejemplo, reboxetina), un agonista 5-HT_{1A} parcial (por ejemplo, buspirona), un antagonista del receptor 5-HT_{2A} (por ejemplo, nefazodona), una droga anti-sicótica típica o una droga anti-sicótica atípica. Los ejemplos de dichas drogas anti-sicóticas incluyen a la fetiazina alifática, a la fenotiazina piperazina, a la butirofenona, a la benzamida sustituida y a la tioxantina. Los ejemplos adicionales de dichas drogas incluyen al haloperidol, olanzapina, clozapina, risperidona, pimozida, aripiprazol, y ziprasidona. En algunos casos, la droga es un anticonvulsivo, por ej., fenobarbital, fenitoína, primidona o carbamazepina. En algunos casos, el compuesto de la Fórmula (I) se administra en combinación con, por lo menos, dos drogas que son drogas antidepresivas, drogas anti-sicóticas, drogas anticonvulsivas o una combinación de las mismas.

Composiciones farmacéuticas

[0071] En aun otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos de la Fórmula (I), en asociación con transportes y excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de preparaciones sólidas, semi-sólidas o líquidas, preferentemente en forma de soluciones, suspensiones, polvos, gránulos, tabletas, cápsulas, jarabes, supositorios, aerosoles o sistemas de entrega controlados. Las composiciones se pueden administrar por medio de diversas vías que incluyen a la vía oral, transdérmica, subcutánea, intravenosa,

intramuscular, rectar e intranasal, y están preferentemente formuladas en la forma de dosis unitarias, conteniendo cada dosis aproximadamente entre 1 a 1000 mg, preferentemente entre 1 a 600 mg del ingrediente activo. Los compuestos de la invención pueden ser de la forma de bases libres o sales ácidas de adición, preferentemente sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. La invención también incluye isómeros y diastereómeros independientes del compuesto I o una mezcla de los mismos (por ej., mezclas racémicas). Los principios y métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas se encuentran descritos por Remington's Pharmaceutical Science, Mack Publishing Company, Easton (PA).

[0072] Cuando se administran a un animal, uno o más compuestos de la Fórmula (I), en cualquier forma deseable (por ej., en forma de sal, forma cristalina, etc.), se pueden administrar en forma pura o como un componente de una composición farmacéutica que comprenda un transporte o vehículo fisiológicamente aceptable. Dicha composición farmacéutica de la invención se puede preparar mediante el uso de métodos estándar, por ejemplo, por medio de la mezcla del/de los compuesto/s y un transporte, excipiente o diluyendo fisiológicamente aceptable. La mezcla se puede lograr por medio del uso de métodos bien conocidos para la mezcla de compuestos de la Fórmula (I) y un transporte, excipiente o diluyendo fisiológicamente aceptable.

[0073] Las composiciones farmacéuticas brindadas (es decir, las que comprenden uno o más compuestos de la Fórmula (I), en una forma adecuada, se puede administrar por vía oral. De manera alternativa o adicional, las composiciones farmacéuticas brindadas se pueden administrar por cualquier otra vía de rutina, por ejemplo, por vía parental (por ej., por vía subcutánea, intravenosa, etc., por vía de infusión o inyección de bolo, etc.), por absorción por medio de membranas epiteliales o muco-cutáneas (*por ej.*, mucosa oral, rectal, vaginal e intestinal, etc.), etc. La administración puede ser sistémica o local. Se pueden utilizar diversos sistemas de entrega conocidos, que incluyen, por ejemplo, la encapsulación en liposomas, micropartículas y cápsulas.

[0074] Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a la administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa,

subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmica, recta, por inhalación o en forma tópica, particularmente en los oídos, nariz, ojos o piel. En algunos casos, la administración resultará en la liberación del compuesto (y/o uno o más metabolitos del mismo) en el torrente sanguíneo. El modo de administración se puede dejar a discreción del personal médico tratante.

[0075] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas brindadas se administran en forma oral; en algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas brindadas se administran por vía intravenosa.

[0076] En algunas realizaciones, puede que se desee efectuar una administración de las composiciones farmacéuticas brindadas en forma local. Esto se puede lograr, por ejemplo, por medio de infusión local durante la cirugía, aplicaciones tópicas, por ej., conjuntamente con la colocación de un vendaje luego de una cirugía, por medio de inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio o edema, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluidas las membranas, tal como las membranas de tipo silastic o fibras.

[0077] En ciertas realizaciones, puede que se desee la introducción de un compuesto de la Fórmula (I) dentro del sistema nervioso central, sistema circulatorio o tracto gastrointestinal por medio de una vía apropiada, incluida la vía interventricular, inyección intratecal, inyección paraespinal, inyección epidural, enema y por inyección adyacente al nervio periférico. La inyección intraventricular se puede facilitar por medio de un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito de Ommaya.

[0078] La administración pulmonar también se puede emplear, *por ej.*, por medio del uso de un inhalador o nebulizador, y una formulación con un agente que permita el uso de un aerosol, o vía perfusión en un surfactante pulmonar fluorocarbonado o sintético. En ciertas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden formular como un supositorio, con los aglutinantes y excipientes tradicionales, tal como los triglicéridos.

[0079] En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la Fórmula (I) se

pueden entregar en una vesícula, en particular un liposoma (vea Langer, *Science* 249:1527-1533, 1990 and Treat *et al.*, *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 and 353-365, 1989).

[0080] En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la Fórmula (I) se pueden entregar mediante un sistema de entrega controlado o sistema de liberación controlador (vea, por ej., Goodson, en *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138, 1984). Se pueden usar otros sistemas de liberación controlados o sostenidos que se tratan en la discusión efectuada por Langer, *Science* 249:1527-1533, 1990. En algunas realizaciones, se puede usar una bomba (Langer, *Science* 249:1527-1533, 1990; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201, 1987; Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507, 1980; y Saudek *et al.*, *N. Engl. J Med.* 321:574, 1989). En otra realización, se puede usar un material polimérico (vea *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 2:61, 1983; Levy *et al.*, *Science* 228:190, 1935; During *et al.*, *Ann. Neural.* 25:351, 1989; and Howard *et al.*, *J. Neurosurg.* 71:105, 1989).

[0081] Tal como se destacó anteriormente, las composiciones farmacéuticas brindadas pueden, de manera opcional, comprender una cantidad apropiada de un excipiente fisiológicamente aceptable. Los excipientes fisiológicamente aceptables de ejemplo pueden ser líquidos, tal como agua y aceites, incluidos los aceites derivados del petróleo, aceites animales, vegetales o de origen sintético, tal como el aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Por ejemplo, los excipientes fisiológicamente aceptables útiles pueden ser un excipiente salino, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. De manera alternativa o adicional, se pueden usar agentes auxiliares, espesantes, lubricantes y colorantes.

[0082] En algunas realizaciones, se utiliza un excipiente fisiológicamente aceptable que es estéril cuando se lo administra a un animal. Dichos excipientes fisiológicamente aceptables son, preferentemente, estables bajo condiciones de fabricaron y almacenamiento y, normalmente, se preservarán de la acción

contaminante de los microorganismos. El agua es particularmente un excipiente útil cuando un compuesto de la Fórmula (I) se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas, así como las soluciones de glicerol y dextrosa acuosas también se pueden emplear como excipientes líquidos, particularmente en soluciones inyectables. Los excipientes fisiológicamente aceptables apropiados también incluyen al almidón, glucosa, lactosa, sucrosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de silicio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las composiciones farmacéuticas brindadas, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humidificante o emulsionante, o agente de regulador del pH.

[0083] Los transportes líquidos se pueden usar en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. Un compuesto de la Fórmula (I) se puede disolver o suspender en un transporte líquido farmacéuticamente aceptable tal como el agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable. Dichos transportes líquidos pueden contener otros aditivos farmacéuticamente apropiados que incluyen a los agentes solubilizantes, emulsionantes, reguladores, preservantes, endulzantes, saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes o reguladores osmóticos. Los ejemplos de transportes líquidos apropiados para la administración oral o parental incluyen al agua (particularmente que contenga aditivos como los antes mencionados, por ej., derivados celulósicos, incluidas las soluciones de carbometil celulosa de sodio), alcoholes (incluidos los alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ej., glicoles) y sus derivados, y aceites (por ej., aceite de coco fraccionado y aceite de maní). Para la administración parental, el transporte también puede incluir un éster oleoso tal como el oleato de etilo y el miristato de isopropilo. Los transportes líquidos estériles se utilizan en formas de composiciones líquidas estériles para la administración parental. El transporte líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propelente farmacéuticamente aceptable.

[0084] Las composiciones farmacéuticas brindadas puede tener la forma de

soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, granulados, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones con liberación prologada, supositorios, aerosoles, sprays, suspensiones, y cualquier otra forma apropiada para el uso. En algunas realizaciones, se brindan composiciones farmacéuticas en la forma de una cápsula. Otros ejemplos de excipientes fisiológicamente apropiados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19th ed. 1995).

[0085] En algunas realizaciones, un compuesto de la Fórmula (I) (en una forma apropiada) se formula de acuerdo con los procedimientos de rutina como una composición adaptada para la administración oral en humanos. Las composiciones para la entrega oral puede tener la forma de, por ejemplo, tabletas, grajeas, formas para uso bucal, tabletas, suspensiones o soluciones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. Las composiciones que se administran mediante vía oral pueden contener uno o más agentes, por ejemplo, agentes endulzantes tal como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes tal como menta, aceite de pirola, o cereza; agentes colorantes; y agentes preservantes, a fin de brindar una preparación farmacéuticamente sabrosa. En polvos, los transportes pueden ser un sólido finamente dividido, el cual es un mezcla de compuestos divididos en forma fina o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. En tabletas, el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se mezcla con un transporte que cuenta con las propiedades necesarias de compresión en proporciones apropiadas y que se compacta en la forma y tamaño deseado. Los polvos y tabletas pueden contener hasta un 90% del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

[0086] Las cápsulas puede contener mezclas de uno o más compuestos de la Fórmula (I) con rellenos y/o diluyentes inertes tal como almidones farmacéuticamente aceptables (por ej., almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosas en polvo (tal como celulosas cristalinas o microcristalinas), harinas, gelatinas, gomas , etc..

[0087] Las formulaciones en tabletas se pueden confeccionar por métodos de

compresión convencional, granulación húmeda, o granulación seca y utilizar diluyentes farmacéuticamente aceptables, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (incluidos los surfactantes), agentes de suspensión o estabilizantes (que incluyen, pero no se limitan al estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, carbometil celulosa de sodio, carbometil celulosa de calcio, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma acacia, goma xanthan, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, sucrosa, sorbitol, fosfato bicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, ceras con bajo punto de derretimiento, y resinas de intercambio iónico). Los agentes de modificación de superficie incluyen a los agentes de modificación de superficie no iónicos y aniónicos. Los ejemplos representativos de los agentes de modificación de superficie incluyen, pero no se limitan a poloxamer 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, cetostearyl alcohol, cera para emulsión cetomacrogol, ésteres de sorbitan, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, y trietanolamina.

[0088] Asimismo, cuando las composiciones farmacéuticas brindadas se encuentran en forma de tableta o píldora, se pueden recubrir a fin de retrasar la desintegración y absorción en el tracto intestinal, por lo tanto se posibilita una acción prolongada durante un periodo de tiempo prolongado. Selectivamente las membranas permeables que recubren a un compuesto activo en forma osmótica también son apropiadas para las composiciones que se administran por vía oral. En estas últimas plataformas, los fluidos del entorno que recubre la cápsula pueden absorberse por el compuesto conductor, el cual se expande a fin de desplazar al agente o a la composición del agente por medio de una apertura. Estas plataformas de entrega pueden brindar esencialmente un perfil de liberación de orden cero, en contraposición con los perfiles adicionado de las formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo tal como el monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir excipientes estándares tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa y carbonato de magnesio. En

algunas realizaciones, los excipientes son de grado farmacéutico.

[0089] En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la Fórmula (I) (en la forma apropiada) se puede formular para administración intravenosa. Generalmente, las composiciones para la administración intravenosa comprenden un amortiguador acuoso isotónico estéril. En los casos en que fuera necesario, las composiciones también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones diseñadas para la administración intravenosa pueden, de manera opcional, incluir un anestésico local, tal como lignocaína a fin de disminuir el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se proveen ya sea en forma separada o juntos en una mezcla, en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco o un concentrado libre de agua en un recipiente hermético sellado, tal como una ampolla o sachet que indica la cantidad del agente activo. En los casos en que un compuesto de la Fórmula (I) se define para administración por infusión, se puede distribuir, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o solución salina estéril, de grado farmacéutico. En los casos en que un compuesto de la Fórmula (I) se define para administración por inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para la inyección o solución salina, de modo que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

[0090] En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la Fórmula (I) (en la forma apropiada) se puede administrar de manera transdérmica por medio del uso de un parche transdérmico. Las administraciones transdérmicas incluyen a las administraciones a lo largo de la superficie del cuerpo y en las membranas internas de los pasajes corporales, incluidos los tejidos epiteliales y mucosas. Dicho tipo de administración se puede llevar a cabo usando el presente en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (*por ej.*, rectal o vaginal).

[0091] La administración transdérmica se puede lograr mediante el uso de un parche transdérmico que contenga uno o más de los compuestos de la Fórmula (I) (en la forma apropiada) y un transporte que sea inerte al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, que sea no tóxico para la piel y que

permita la entrega del agente para una absorción sistémica dentro del torrente sanguíneo a través de la piel. El transporte puede tener cualquier número de formas, tal como cremas o ungüentos, pastas, gel o dispositivos de oclusión. Las cremas o ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semi-sólidas, ya sean del tipo aceite en agua o de agua en aceite. También pueden ser apropiadas las pastas que comprenden polvos de absorción dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contenga el ingrediente activo. Se pueden usar diversos dispositivos de oclusión a fin de liberar el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto al torrente sanguíneo, tal como una membrana semi-permeable que cubra un depósito que contenga un compuesto de la fórmula (I) con o sin un transporte, o una matriz que contenga el ingrediente activo.

[0092] Uno o más compuestos de la Fórmula (I) (en la forma apropiada) se pueden administrar por vía rectal o vaginal, en la forma de un supositorio convencional. Las formulaciones en supositorios pueden confeccionarse con materiales tradicionales, incluida la manteca de cacao, con o sin agregado de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio, y glicerina. También se pueden usar bases de supositorio solubles en agua, tal como polietilenglicol de diversos pesos moleculares.

[0093] Uno o más compuestos de la Fórmula (I) (en la forma apropiada) se puede administrar por medio de liberación controlada o liberación sostenida o por dispositivos de entrega que son conocidos por aquellos normalmente versados en la materia. Dichas formas de dosificación se pueden usar a fin de brindar una liberación controlada o prolongada de uno o más de los ingredientes activos, por medio del uso de, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices polímeras, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de multicapas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de las mismas a fin de brindar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones controladas o prolongada apropiadas conocidas por aquellos versados en la materia técnica, que incluyen a aquellas descritas en la presente, pueden seleccionarse para el uso con los ingredientes activos de la invención. Por lo tanto, la invención acompaña a formas de dosis unitaria individuales para la administración oral, tales como, pero no se limitan a tabletas, cápsulas, cápsulas

blandas y tabletas que se adaptan para la liberación controlada o prolongada.

[0094] En algunas realizaciones una composición para liberación controlada o prolongada comprende una cantidad mínima de un compuesto de la Fórmula (I) para el tratamiento o prevención de uno o más trastornos, enfermedades o factores asociados con la actividad de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$. Las ventajas de composición para liberación controlada o prolongada incluyen una actividad extendida de la droga, frecuencia reducida de dosis y un cumplimiento aumentado en el animal bajo tratamiento. Además, las composiciones para liberación controlada o prolongada pueden afectar favorablemente el tiempo de inicio de la acción y otras características, tales como niveles en sangre del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y pueden, por lo tanto, reducir la ocurrencia de efectos secundarios adversos.

[0095] Las composiciones para liberación controlada o prolongada pueden inicialmente liberar una cantidad de uno o más compuestos de la Fórmula (I) que rápidamente producen el efecto terapéutico o profiláctico deseado, y en forma gradual y continua, liberan otras cantidades del compuesto a fin de mantener este nivel de efecto profiláctico o terapéutico en un periodo extendido. A fin de mantener un nivel constante del compuesto en el cuerpo, el compuesto se puede liberar de la forma de dosificación a un índice que reemplazará la cantidad de compuesto que se metaboliza y excreta por el cuerpo. La liberación controlada o prolongada de un ingrediente activo se puede estimular por diversos factores, que incluyen pero no se limitan a cambios en el pH, cambios en la temperatura, concentración o disponibilidad de las enzimas, concentración o disponibilidad de agua, u otros factores o compuestos fisiológicos.

[0096] En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas brindadas entregan una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) que es efectivo en el tratamiento de uno o más trastornos, enfermedades o factores asociados con la actividad (o inactividad) de los receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$. De acuerdo con la presente invención, se pueden emplear, de manera opcional, ensayos *in vitro* o *in vivo* a fin de ayudar a identificar los rangos

de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear también dependerá de la vía de administración, el estado, la gravedad de la afección a tratar, así como de diversos factores físicos relacionados con el sujeto bajo tratamiento, y se puede decidir de acuerdo con el criterio del profesional de los cuidados de la salud. Se pueden administrar dosis equivalentes a lo largo de diversos periodos que incluyen pero no se limitan a aproximadamente cada 2 horas, aproximadamente cada 6 horas, aproximadamente cada 8 horas, aproximadamente cada 12 horas, aproximadamente cada 24 horas, aproximadamente cada 36 horas, aproximadamente cada 48 horas, aproximadamente cada 72 horas, aproximadamente cada semana, aproximadamente cada dos semanas, aproximadamente cada tres semanas, aproximadamente cada mes, y aproximadamente cada dos meses. El número y frecuencia de las dosificaciones que corresponden a un tratamiento completo de la terapia se determinarán de acuerdo con el criterio de un profesional de los cuidados de la salud. Las cantidades efectivas de la dosis descritas en la presente se refieren a cantidades totales administradas; es decir, en caso de que se administre un compuesto de la Fórmula (I), las cantidades de dosis efectivas corresponden a la cantidad total administrada.

[0097] La cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) para el uso tal como se describe en la presente tendrá un rango de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg por peso corporal por día, en algunas realizaciones, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg de peso corporal por día, en otras realizaciones, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal por día, en otra realización, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, en otra realización, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, en otra realización, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, en otra realización, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, en otra realización, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, y en otra realización, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por día.

[0098] En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se brindan en forma de dosis unitarias, *por ej.*, como una tableta, cápsula, polvo, solución, suspensión, emulsión, granulado o supositorio. En dicha forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo; la forma de dosis unitaria puede ser una composición empaquetada, por ejemplo, polvos empaquetados, frascos, ampollas, jeringas previamente llenadas o sachets que contienen líquidos. Una forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta propiamente dicha, o puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma empaquetada. Dicha forma de dosis unitaria puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, y se puede ofrecer en una sola dosis o en dos o más dosis divididas. Las variaciones en las dosis tendrán necesariamente lugar dependiendo de la especie, peso y estado del paciente bajo tratamiento y la respuesta individual de éste a la medicación.

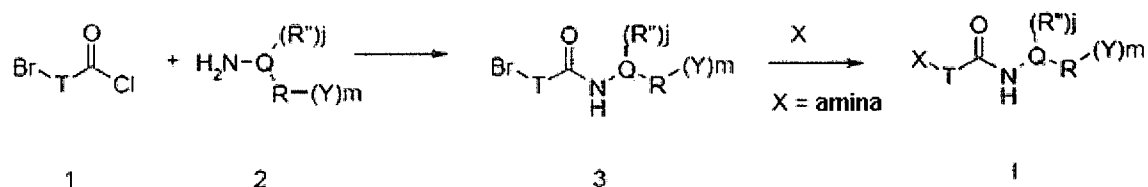
[0099] En algunas realizaciones, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg. En otra realización, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg; en otra realización, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg; en otra realización, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg; en otra realización, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg; en otra realización, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg; en otra realización, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg; en otra realización, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg; y en otra realización, la forma de dosis unitaria es aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg.

[00100] Un compuesto de la Fórmula (I) se puede ensayar *in vitro* o *in vivo* respecto a la actividad terapéutica o profiláctica deseada antes del uso en humanos. Se pueden utilizar los sistemas de modelos animales a fin de demostrar la seguridad y la eficacia.

Síntesis y preparación

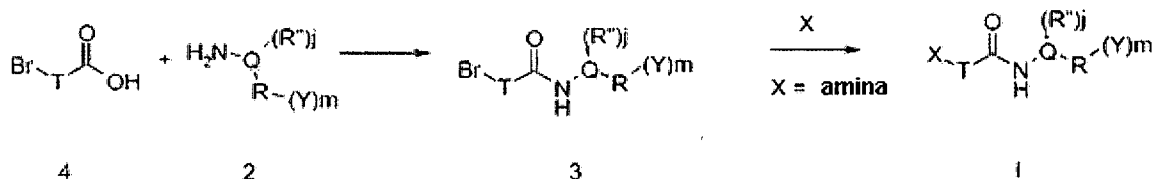
[00101] Los compuestos de la Fórmula (I) o sus precursores se pueden preparar por medio de un número de vías sintéticas, entre las cuales se encuentran las que se ilustran en los Esquemas 1 a 5 debajo:

a) Esquema 1



De acuerdo con el Esquema 1, se hace reaccionar al cloruro de ω -haloalcanoil 1 (que se ejemplifica en la presente por cloruro de ω -bromoalcanoil) con una amina heterocíclica 2 en un solvente como, por ejemplo, pero no limitándose al diclorometano, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, etil acetato y similares, o mezclas de los mismos, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, pero no limitándose a la trietilamina, base de Hunig (diisopropiletilamina) o una base inorgánica tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, para lograr el acoplamiento de la amida del producto 3, la que puede o no estar aislada o purificada. A la amida 3 se la hace reaccionar luego en un solvente apropiado tal como, pero no limitándose a diclorometano, dimetilformamida, o dimetilacetamida con una amina X, que se puede o no usar en exceso, en la presencia o ausencia de una base adicional tal como la trietilamina o base de Hunig para lograr el objeto de la Fórmula (I).

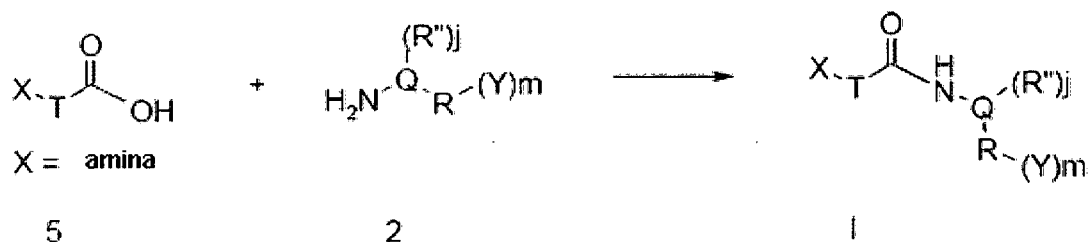
b) Esquema 2



De acuerdo con el Esquema 2, se activa apropiadamente a un ácido ω -haloalcanoico usando un agente, tal como, por ejemplo pero no limitándose a 1,1'-carbonildiimidazole en un solvente, tal como, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida o mezclas de los mismos y se lo reacciona con una amina heterocíclica para lograr la amida de ácido 3 ω -haloalcanoico, que puede o no

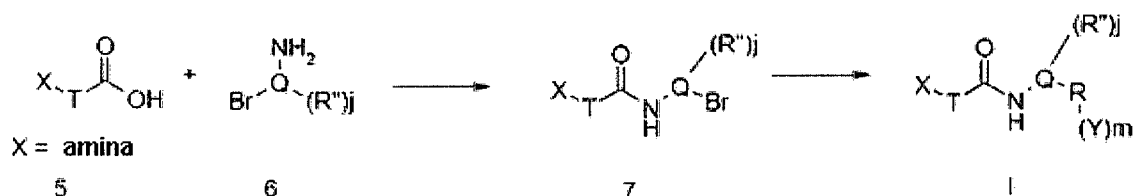
estar aislado o purificado. A la amida 3 se la hace reaccionar luego en un solvente apropiado tal como, pero no limitándose a diclorometano, dimetilformamida, o dimetilacetamida con una amina X, que se puede o no usar en exceso, en la presencia o ausencia de una base adicional tal como la trietilamina o base de Hunig para lograr el objeto de la Fórmula (I).

c) Esquema 3



De acuerdo con el Esquema 3, se activa apropiadamente a un ácido ω-aminoalcanoico usando un agente, tal como, por ejemplo pero no limitándose a 1,1'-carbonildiimidazol en un solvente, tal como, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida o mezclas de los mismos y se lo reaccionar con una amina heterocíclica para lograr el objeto de los compuestos de la Fórmula (I).

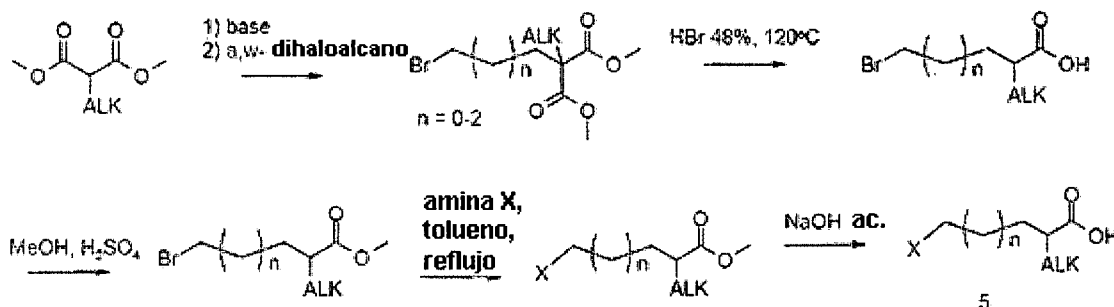
d) Esquema 4



De acuerdo con el Esquema 4, se activa apropiadamente a un ácido ω-aminoalcanoico 5 usando un agente, tal como, por ejemplo pero no limitándose a 1,1'-carbonildiimidazol en un solvente, tal como, por ejemplo, diclorometano, dimetilformamida o mezclas de los mismos y se lo reaccionar con una amina bromoheterocíclica para lograr bromoheteroarilamidas de la fórmula 7, las que luego se las hace reaccionar bajo condiciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo condiciones de Suzuki, para lograr el objeto de los compuestos de la Fórmula (I).

El Esquema 5 muestra una vía posible para la síntesis de los ácidos de

cadena sulfónica 5, precursores de los compuestos de fórmula (I)



De acuerdo con el Esquema 5, un diéster del ácido masónico alquil sustituido se trata con base, tal como, por ejemplo, pero no limitándose al hidruro de sodio en un solvente, tal como tetrahidrofurano o dimetiformamida y se lo hace reaccionar con α,ω -dihaloalcano. El diéster del ácido malónico disustituido así obtenido se lo hidroliza y mono-descarboxila por medio del tratamiento con un ácido fuerte, tal como, por ejemplo, el ácido hidrobromico. Luego, se lleva a cabo la esterificación, por ejemplo por tratamiento con metanol y una cantidad catalítica de ácido. La sustitución del ω -halógeno se puede lograr mediante el uso de una amina apropiada que se calienta en un solvente, como el tolueno, pero no limitándose a este solvente. Por último, la hidrólisis de la función del éster con una base acuosa logra intermediarios de la fórmula 5, que se puede activar, tal como se describe para lograr los compuestos de la Fórmula (I).

[00102] Los compuestos de la Fórmula (I), sus isómeros o diastereómeros ópticos se pueden purificar o separar de acuerdo a procedimientos conocidos, que incluyen pero no se limitan a la cromatografía con una matriz quiral y cristalización fraccional.

Ejemplificación

Procedimientos experimentales – Síntesis de los compuestos General

[00103] Salvo que se establezca lo contrario, todos los espectros de resonancia magnética nuclear se registraron usando un espectrómetro Varian Mercury Plus de 400 MHz, equipado con una sonda ATB PFG de banda ancha.

Los análisis por HPLC-EM se llevaron a cabo con un módulo de separación

Waters 2795 equipado con un Waters Micromass ZQ (ionización ES) y Waters PDA 2996, usando una columna de 3,5µm de 2,1x50mm Waters XTerra MS C18.

[00104] La preparación de la HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución) se ejecutó usando un sistema Waters 2767 con una bomba binaria Gradient, Módulo Waters 2525 y acoplado a un Waters Micromass ZQ (ES) o Waters 2487 DAD, usando una columna de 5,0µm de 10x21.2mm Supelco Discovery HS C18.

Los gradientes se ejecutaron usando 0,1% de ácido fórmico/agua y 0,1% de ácido fórmico/acetonitrilo con gradientes 5/95 a 95/5 en el tiempo de ejecución indicado en los Ejemplos.

[00105] Toda la cromatografía en columna se realizó siguiendo el método de Still, C.; J. Org Chem 43, 2923 (1978). Todos los análisis de TLC (Cromatografía en Capa Fina) se realizaron en gel de silicio (Merck 60 F254) y puntos revelados por visualización UV a 254 nm y KMnO₄ o tinción con ninhidrina.

Cuando se especifica una síntesis de detección, el calentamiento se realizó en un sistema Buchi Syncore®.

Todas las reacciones en microondas se realizaron en un horno Discovery CEM.

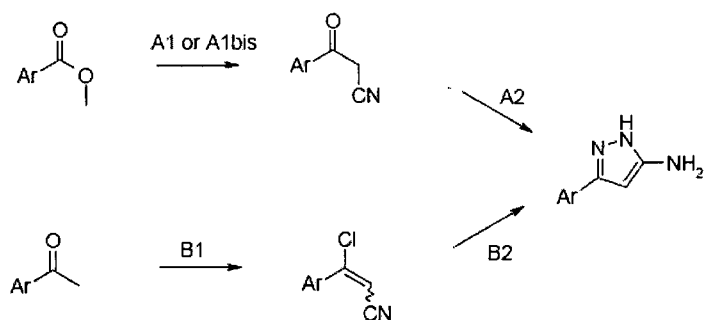
Abreviaturas usadas a lo largo de los procedimientos experimentales

AcOEt	Acetato de etilo
DCM	Diclorometano
DCE	1,2-dicloroetano
DMEA	N,N-dimetiletilamina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO, dmso	dimetilsulfóxido
DAM	N,N-dimetilacetamida
SCX	Intercambiador Catiónico Fuerte
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoracético

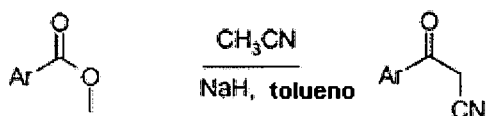
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
LC-EM	Cromatografía líquida - espectrometría de masa
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución

Síntesis general de 3-amino-5-aryl/heteroaryl pirazol

[00106] Los 3-amino-5-aryl/heteroaryl pirazoles que se usaron en los Ejemplos fueron o bien comercialmente disponibles o sintetizados usando las vías que se muestra en el esquema debajo:



Procedimiento general para la síntesis de aril/heteroaryl β-cetonitrilo (A1):



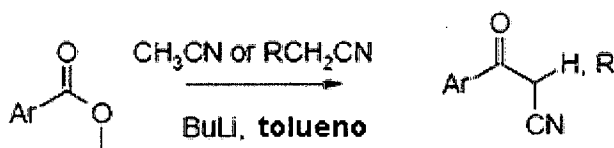
[00107] El aril o heteroaryl metil carboxilato eran comercialmente disponibles o se sintetizaron de acuerdo con el siguiente procedimiento estándar: el ácido aril o heteroaryl carboxílico (32 mmol) se disolvió en MeOH (40 mL) y se añadió ácido sulfúrico (1mL). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, luego de lo cual, se evaporó el solvente bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada. La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida, el producto bruto se usó sin purificaciones posteriores. A una solución de aril o heteroaryl metil carboxilato (6,5 mmol) en tolueno seco (6 mL) bajo N₂, se añadió NaH (50-60% de dispersión en aceite mineral, 624 mg, 13 mmol). La mezcla se calentó a 80°C y luego se añadió gota a gota CH₃CN seco (1,6 mL, 30,8 mmol). La reacción se calentó durante 18

horas y generalmente el producto precipita de la mezcla de reacción como sal Na.

[00108] Luego, se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró y luego disolvió en agua. Luego, la solución se acidificó con una solución de 2N HCl y a un pH de entre 2-6 (dependiendo de la sustitución de anillos en el sistema de arilo/heteroarilo) el producto precipitó y se filtró. En caso de no ocurrir una precipitación, el producto se extrajo con DCM.

[00109] Luego del análisis, normalmente los productos se usan en el siguiente paso sin purificaciones posteriores. El producido general se encontró entre 40 y 80%.

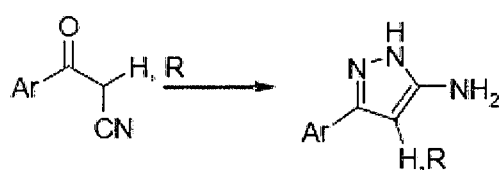
Procedimiento general para la síntesis de aril/heteroaril β -cetonitrilo (ruta A1 bis):



[00110] Los metil ésteres de ácido aril o heteroaril-carboxílico se encuentran comercialmente disponibles o se sintetizaron bajo un procedimiento estándar, tal como se describe en el procedimiento general, A1 A una solución de alcanonitrilo seco en tolueno (1 mmol/mL, 5 eq.) enfriado a -78°C bajo nitrógeno, se añadió gota a gota una solución de *n*-butilio en *n*-hexano (1,6 N, 3.5 eq). La mezcla se dejó bajo agitación a -78°C durante 20 minutos y luego se añadió una solución de aril o heteroaril metil carboxilato en tolueno (0,75 mmol/mL, 1 eq.) y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, luego de aproximadamente 20 minutos, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió HCl 2N a pH 2. La fase orgánica se recuperó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida, logrando el producto del título, que generalmente se usa sin purificaciones posteriores.

Procedimiento general para la síntesis de arilaminopirazol (ruta A2):

S3
89



[00111] A una solución de (β -cetonitrilo (7,5 mmol), en EtOH (15 mL) absoluto se añadió monohidrato de hidracina (0,44 mL, 9,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto que se purificó por columna de SiO₂ o por precipitación de Et₂O. El procedimiento se encontró generalmente entre 65 y 90%.

Ester Metílico de ácido Hidroxi-aril- o hidroxi-heteroaril-carboxílico – Procedimiento general

[00112] El ácido 4-hidroxi-benzoico (normalmente 24,0 mmol) se disolvió en MeOH (50 mL) y se agregó ácido sulfúrico (1 mL/g substrato). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, luego del cual el solvente se evaporó bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado a pH básico. La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida, y el producto bruto se usó sin purificaciones posteriores. Los rendimientos se encontraron entre 80 y 90%.

Ester Metílico del ácido Hidroxi-aril- o hidroxi-heteroaril-carboxílico a F₂CHO-aril- o éster metílico del ácido heteroarilcarboxílico – Procedimiento general

[00113] Bajo una atmósfera de N₂, se disolvieron metil o etil éster de ácido 4-hidroxi-benzoico (1,0 eq) y clorodifluoracetato de sodio (1,2 eq) en DMF (20-25 mL) en un frasco de base redonda con dos bocas; se agregó carbonato de potasio (1,2 eq) y la mezcla se calentó a 125°C hasta que se observó la completa conversión del material de inicio por LC-MS. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM; la fase orgánica se secó y se quitó bajo presión reducida, el producto bruto se purificó por medio de columna de Si para obtener el producto (rendimientos desde 20 a 70%).

La siguiente Tabla 1 presenta datos acerca de los rendimientos y datos analíticos obtenidos en la preparación de una serie de ésteres metílicos de ácidos F_2CHO -aril- o F_2CHO -heteroaril-carboxílico preparado de acuerdo con los procedimientos generales descritos previamente

Tabla 1

Material de inicio	Éster metílico -OH	Éster metílico -OCHF2
Ácido 3-Flúor-4-hidroxi-benzoico	C8H7FO3 Rendimiento = 85% 1H RMN (DMSO-d6) δ 3,78 (3H, s), 7,00-7,05 (1H, m), 7,60-7,65 (2H, m)	C9H7F3O3 Rendimiento = 66% 1H RMN (DMSO-d6) δ 3,78 (3H, s), 6,24 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,64 (1H, m), 10,89 (1H, bs)
Ácido 2,6-Diflúor-4-hidroxi-benzoico	C8H6F2O3 Rendimiento = 85% 1H RMN (DMSO-d6) δ 3,79 (s, 3H, s), 6,53 (2H, d, J=10,8 Hz), 11,13 (1H, s)	C9H6F4O3 Rendimiento = 34% 1H RMN (DMSO-d6) δ 3,86 (3H, s), 7,18-7,24 (2H, m), 7,42 (1H, t, J=72,4 Hz).
Ácido 3,5-Dicloro-4-hidroxi-benzoico	Comercialmente disponible	C9H6Cl2F2O3 Rendimiento = 74% 1H RMN (DMSO-d6) δ 3,31 (3H, s), 7,22 (1H, t, J=71,6 Hz), 8,05 (2H, s).
Ácido 3-Cloro-4-hidroxi-benzoico	Comercialmente disponible	C9H7ClF2O3 Rendimiento = 85% 1H RMN (DMSO-d6) δ 3,85 (3H, s), 7,39 (1H, t, J=72,4 Hz), 7,50 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,82-7,89 (2H, m).
Ácido 4-Hidroxi-3-metoxi-benzoico	Comercialmente disponible	C10H10F2O4 Rendimiento = 85% 1H RMN (DMSO-d6) 3,84 (3H, s), 3,87 (3H, s); 7,22 (1H, t, J=73,6 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,57-7,60 (2H, m).
Ácido 4-Hidroxi-2-metil-benzoico	C9H10O3 Rendimiento = 95% 1H RMN (DMSO-d6) 2,43 (3H, br s), 3,72 (3H, s); 6,61-6,64 (2H, m); 7,71-7,73 (1H, m), 10,10 (1H, s).	C10H10F2O3 Rendimiento = 85% 1H RMN (DMSO-d6) 2,52 (3H, br s) 3,80 (3H, s); 7,07-7,13 (2H, m); 7,34 (1H, t, J=73,6 Hz), 7,89 (1H, d, J=8,8

3-Imidazo[1,2-a]piridin-6-il-3-oxo-propionitrilo

55
6X

[00114] El producto se obtuvo comenzando desde el éster metílico del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico de acuerdo con el procedimiento general A1

Rendimiento 39%

C₁₀H₇N₃O Masa (calculada) [185]; (encontrada) [M+H⁺]=186 [M-H]=184

LC Rt=0,23, 100% (3 min de método)

¹H-NMR: (dmso-d₆): 4,72 (2H,s), 7,61-7,65 (2H, m), 7,70 (1H, m), 8,07 (1H, s), 9,40 (s, 1H).

5-Imidazo[1,2-a]piridin-6-il-1H-pirazol-3-ilamina

[00115] El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento general A2 comenzando a partir 3-Imidazo[1,2-a]piridin-6-il-3-oxo-propionitrilo

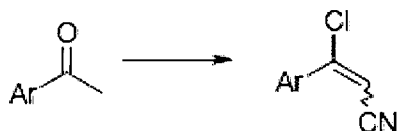
Rendimiento: 84%

C₁₀H₉N₅ Masa (calculada) [199]; (encontrada) [M+1]= 200

LCMS, (5min de método, RT=0,21 min,

RMN (¹H, 400MHz, MeOH-d₄) 3,34 (s, 2H), 5,90 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H)

Síntesis de clorocinamonitrilo (vía B1)

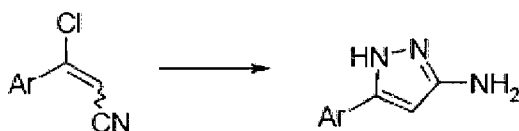


[00116] POCl₃ (2 eq con respecto al aril/heteroaril acetofenona) se agregó gota a gota a 4 equivalentes molares de DMF anhidro enfriado a 0°C, a tal índice que la temperatura no superó los 10°C. Luego la acetofenona (1 eq) se agregó gota a gota y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente.

[00117] Luego, la reacción se agitó por otros 30 min y luego se añadieron 0,4 mmol de hidrocloreuro de hidroxilamina. Luego, la reacción se calentó a 50°C, después de dicho calentamiento se quitaron y añadieron, de a poco, 4 eq. adicionales de hidrocloreuro de hidroxilamina (a un índice tal que la temperatura nunca superara los 120°C). La reacción luego se agitó hasta que la temperatura

de la mezcla espontáneamente descendió a 25°C. Luego se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

Síntesis de aril aminopirazol (vía B2)



[00118] A una solución de clorocinamonitrilo (0,5 mmol/mL, 1 eq) L), en EtOH absoluto se añadieron 2 eq. de monohidrato de hidracina y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O, permitiendo la recuperación del compuesto del título que generalmente se usa sin purificaciones posteriores.

5-(2-Trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) 3-Oxo-3-(2-trifluormetil-fenil)-propionitrilo

[00119] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1) de éster metílico del ácido 2-trifluormetil-benzoico (3,1 g, 14,0 mmol, 1,0 eq.

El producto crudo se precipitó de HCl para proporcionar el producto del título como un sólido amarillo (2,8 g. rendimiento: 94%).

C₁₀H₆F₃NO

¹H-RMN (CD₃OD): 4,90 (2H, br s); 7,52-7,86 (4H, m).

b) 5-(2-Trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00120] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó por medio de columna de Si (eluyente: DCM) y se secó para proporcionar el producto del título (0,6 g, 20% de rendimiento).

C₁₀H₈F₃N₃

5-(2,6-difluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) 3-(2,6-dimetil-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00121] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1), con sometimiento a reflujo de la mezcla durante la noche y luego por 2 h a 110°C. El producto bruto se extrajo con DCM y se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores (2,2 g, rendimiento: 76%).

C₁₁H₁₁NO

b) 5-(2,6-dimetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00122] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó por medio de columna de Si (eluyente: DCM) y se lavó con agua, se extrajo y se secó para proporcionar el producto del título (0,25 g, rendimiento 10%).

C₁₁H₁₃N₃

¹H-RMN (CD₃OD): 2,09-2,23 (6H, m); 7,04-7,12 (2H, m); 7,18-7,26 (2H, m).

5-(2-cloro-4-flúor-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) 3-(2-Cloro-4-flúor-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00123] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1) de éster metílico ácido 2-cloro-4-flúoro-benzoico (0,7 g, 3,7 mmol, 1,0 eq). El producto bruto se extrajo con DCM y se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores (0,4 g, rendimiento: 60%).

C₉H₅ClFNO

b) 5-(2-cloro-4-flúor-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00124] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se disolvió en DCM, se lavó con NaHCO₃ sat, se extrajo y se secó para proporcionar el producto del título (0,12 g, rendimiento 26%).

C₉H₇ClFN₃

¹H-RMN (dmso-d6): 7,03-7,53 (4H, m).

5-(5-tert-Butil-tiofen-2-il)-2H-pirazol-3-ilamina

a) 3-(5-tert-Butil-tiofen-2-il)-3-oxo-propionitrilo

[00125] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1) del éster metílico del ácido 5-tert-butil-tiofen-2-carboxílico (3,0 g, 15,0 mmol, 1,0 eq). El producto bruto se extrajo con DCM y se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores (2,7 g, rendimiento: 86%). C₁₁H₁₃NOS

b) 5-(5-tert-Butil-tiofen-2-il)-2H-pirazol-3-ilamina

[00126] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se lavó con agua y se precipitó para proporcionar el producto del título (2,7 g, rendimiento 91%). C₁₁H₁₅N₃S

Masa (calculado) [221]; (encontrado)

[M+H⁺] = 222. LC Rt = 2,53 min, 94%

(método 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d6): 1,26-1,29 (9H, m); 4,87 (2H, br s); 5,47 (1H, br s); 6,66-6,79 (1H, m); 6,97-7,02 (1H, m)

5-(3-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) Éster metílico del ácido 2-Etil-benzoico

[00127] El ácido 2-etil-benzoico (3,0 g, 17,6 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL) y se añadió ácido sulfúrico (1mL). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, luego del cual el solvente se evaporó bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con Na₂CO₃ saturado a pH básico. La fase orgánica se secó y se evaporó bajo presión reducida, y el producto (3,1 g, rendimiento 96%) se usó sin purificaciones posteriores

C₉H₉ClO₂

¹H-RMN (dmso-d6): 2,48 (3H, br s); 3,82 (3H, s); 7,31 (1H, t, J=7,6 Hz); 7,63-7,67 (2H, m).

59
65

b) 3-(3-Cloro-2-metil-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00128] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1) del éster metílico del ácido 3-cloro-2-metil-benzoico (3,1 g, 16,8 mmol, 1,0 eq). El producto bruto se precipitó a partir de agua y se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores (2,4 g, rendimiento: 74%).

C₁₀H₈ClNO

¹H-RMN (dmso-d₆): 2,31 (3H, br s); 4,64 (2H, br s); 7,27-7,36 (2H, m); 7,54-7,77 (1H, m).

c) 5-(3-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00129] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (20 g) con una elución por gradiente de 100% EtOAc a EtOAc-MeOH 80:20. Se obtuvo el producto del título (1,3 g, rendimiento 50%).

C₁₀H₁₀ClN₃

Masa (calculado) [207]; (encontrado)

[M+H⁺] =208. LC Rt = 1,96 min, 85%

(método 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 2,41 (3H, s); 5,74 (1H, s); 7,16 (1H, t, J=8,0 Hz); 7,20-7,26 (1H, m); 7,38-7,40 (1H, m).

5-(2-etil-fenil)-2H-pirazol-3-il-amina

a) Éster metílico del ácido 2-Etil-benzoico

[00130] El ácido 2-etil-benzoico (3,0 g, 20,0 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico (1mL). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, luego de lo cual, se evaporó el solvente bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ a pH básico. La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida, y el producto (2,9 g, rendimiento 88%) se usó sin purificaciones posteriores C₁₀H₁₂O₂.

¹H-RMN (dmso-d6): 1,12 (3H, t, J=7,2 Hz); 2,86 (2H, q, J=7,2 Hz); 3,81 (3H, s); 7,27-7,34 (2H, m); 7,46-7,51 (1H, m); 7,73-7,75 (1H, m).

b) 3-(2-etil-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00131] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1) del éster etílico del ácido 2-etil-benzoico (2,9 g, 17,6 mmol, 1,0 eq). El producto crudo se extrajo con DCM como un aceite amarillo y se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores (2,8 g, rendimiento: 92%).

C₁₁H₁₁NO

¹H-RMN (dmso-d6): 1,10-1,18 (3H, m); 2,78 (2H, q, J=7,2 Hz); 4,67 (1H, s); 7,23-7,53 (3H, m); 7,73-7,78 (1H, m).

c) 5-(2-etil-fenil)-2H-pirazol-3-il-amina

[00132] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (20 g) con una elusión por gradiente de 100% EtOAc a EtOAc-MeOH 80:20. Se obtuvo el producto del título (1,2 g, rendimiento 40%).

C₁₁H₁₃N₃

Masa (calculada) [187]; (encontrada) [M+H⁺] =188.

LC Rt = 1,58 min, 90% (método 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 1,15 (3H, t, J=7,6 Hz); 2,71 (2H, q, J=7,6 Hz); 5,72 (1H, s); 7,20-7,26 (1H, m); 7,29-7,35 (3H, m).

5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-ilamina

a) 3-(4-metoxil-fenil)-2-metil-3-oxo-propionitrilo

[00133] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1) del éster metílico del ácido 4-metoxi-benzoico (3,0 mL, 18,0 mmol, 1,0 eq), NaH (1,4 g, 36,0 mmol, 2,0 eq) y propionitrilo (6,1 mL, 84,9 mmol, 4,7 eq). El producto crudo se purificó por columna de Si (eluyente hexano/etil acetato) para proporcionar 2,1 g del producto

del título (rendimiento: 62%). C₁₁H₁₁NO₂

b) 5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-ilamina

[00134] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se lavó con agua básica y se secó y el producto del título (1,8 g, rendimiento 80%) se usó sin purificaciones posteriores

C₁₁H₁₃N₃O

Masa (calculada) [203]; (encontrada) [M+H⁺] =204.

LC Rt = 1,34 min, 91% (método 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 2,03 (3H, s); 3,84 (2H, s); 6,96-6,98 (2H, m); 7,37-7,39 (2H, m).

4-metil-5-(4-trifluórmetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) 2-metil-3-oxo-3-(4-trifluórmetil-fenil)-propionitrilo

[00135] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1) del éster metílico del ácido 4-trifluórmetil-benzoico (3,0 g, 14,7 mL, 18,0 mmol, 1,0 eq), NaH (1,2 g, 29,4 mmol, 2,0 eq) y propionitrilo (4,9 mL, 69,4 mmol, 4,7 eq). El producto bruto se extrajo con DCM y se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores (3,2 g, rendimiento: 96%). C₁₁H₈F₃NO

b) 4-metil-5-(4-trifluórmetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00136] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se lavó con agua básica y se secó y el producto del título (2,8 g, rendimiento 84%) se usó sin purificaciones posteriores

C₁₁H₁₀F₃N₃

Masa (calculada) [241]; (encontrada) [M+H⁺] =242.

LC Rt = 2,34 min, 92% (método 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 2,05 (3H, s); 7,56 (2H, d, J=8,4 Hz); 7,64 (2H, d, J=8,4 Hz).

5-(4-Ciclopropilmetoxi-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) Éster metílico del ácido 4-Hidroxi-2-metil-benzoico

[00137] El ácido 4-hidroxi-2-metil benzoico (4,8 g, 32,0 mmol) se disolvió en MeOH (40 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico (1mL). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, luego de lo cual, se evaporó el solvente bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado a pH básico. La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida, y el producto (5,0 g, rendimiento 95%) se usó sin purificaciones posteriores.

C₉H₁₀O₃

¹H-RMN (dmso-d₆): 2,43 (3H, s); 3,72 (3H, s); 6,62-6,64 (2H, m); 7,71-7,73 (1H, m); 10,10 (1H, s).

b) Éster metílico del ácido 4-ciclopropilmetoxi-2-metil-benzoico

[00138] El éster metílico del ácido 4-Hidroxi-2-metil-benzoico (1,0 g, 6,0 mmol, 1,0 eq) se disolvió en acetona (14 mL), se añadieron NaI (0,45 g, 3,0 mmol, 0,5 eq) y (1,66 g, 12,0 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos se añadió (Bromometil)ciclopropano (0,53 mL, 5,4 mmol, 0,9 eq), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El solvente se concentró bajo presión reducida, se añadió NaOH al 10% y el producto bruto se extrajo con DCM y se secó. Se recuperaron 0,42 g del producto del título (rendimiento 32%) y se usaron sin purificaciones posteriores.

C₁₃H₁₆O₃

¹H-RMN (CDCl₃): 0,23-0,34 (2H, m); 0,52-0,64 (2H, m); 1,15-1,24 (1H, m); 2,52 (3H, s); 3,75 (2H, d, J=7,2 Hz); 3,77 (3H, s); 6,64-6,66 (1H, m); 7,83-7,85 (2H, m).

c) 3-(4-Ciclopropilmetoxi-2-metil-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00139] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol del éster metílico del ácido 4-ciclopropilmetoxi-2-metil-benzoico (ruta A1bis). Se extrajeron del agua 0,54 g del producto del título y se secó (rendimiento 69%) y usó directamente para el siguiente paso.

C₁₄H₁₅NO₂

d) 5-(4-Ciclopropilmetoxi-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00140] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general

para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ con una elución por gradiente de 100% EtOAc a EtOAc-MeOH 90:10. Se obtuvo el producto del título (206 mg, rendimiento 36%).

C₁₄H₁₇N₃O

¹H-RMN (CD₃OD): 0,29-0,36 (2H, m); 0,54-0,63 (2H, m); 1,18-1,28 (1H, m); 2,33 (3H, s); 3,81 (2H, d, J=7,2 Hz); 5,67 (1H, s); 6,74-6,80 (2H, m); 7,25 (1H, d, J=8,8 Hz).

5-(3-cloro-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) Éster metílico del ácido 3-cloro-4-ciclopropilmetoxi-benzoico

[00141] El éster metílico del ácido 3-cloro-4-hidroxi-benzoico (1,1 g, 6,0 mmol, 1,0 eq) se disolvió en acetona (14 mL), se añadieron NaI (0,45 g, 3,0 mmol, 0,5 eq) y K₂CO₃ (1,66 g, 12,0 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió (Bromometil)ciclopropano (0,53 mL, 5,4 mmol, 0,9 eq), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El solvente se concentró bajo presión reducida, se añadió NaOH al 10% y el producto bruto se extrajo con DCM y se secó. El producto del título (0,88 g, 32% de rendimiento).

Se recuperó y usó sin purificaciones posteriores.

C₁₂H₁₃ClO₃

¹H-RMN (dmso-d₆): 0,33-0,37 (2H, m); 0,55-0,60 (2H, m); 1,25-1,27 (1H, m); 3,80 (3H, s); 3,99 (2H, d, J=7,2 Hz); 7,21 (1H, s, J=8,8 Hz); 7,85-7,91 (2H, m).

b) 3-(3-Cloro-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00142] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general a partir del éster metílico del ácido 3-cloro-4-ciclopropilmetoxi-benzoico (ruta A1bis). Se extrajeron del agua 0,74 g del producto del título y se secó (rendimiento 81%) y usó directamente para el siguiente paso.

C₁₃H₁₂ClNO₂

c) 5-(3-cloro-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00143] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante

columna de SiO₂ (con una elución por gradiente de 100% EtOAc a EtOAc-MeOH 90:10). Se obtuvieron 521 mg del producto del título (rendimiento 67%).

C₁₃H₁₄CIN₃O

Masa (calculada) [263]; (encontrada) [M+H⁺] =264.

LC Rt = 2,51 min, 90% (método 10 minutos)

¹H-RMN (CD₃OD): 0,25-0,29 (2H, m); 0,52-0,55 (2H, m); 1,10-1,18 (1H, m); 3,81 (2H, d, J=6,8 Hz); 5,74 (1H, s); 6,95-6,99 (1H, m); 7,24-7,30 (2H, m).

5-(4-Ciclopropilmetoxi-2-trifluórmethyl-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) Éster metílico del ácido 4-Hidroxi-2-trifluórmethyl-benzoico

[00144] El ácido 4-hidroxi-2-trifluórmethyl benzoico (5,0 g, 24,0 mmol) se disolvió en MeOH (50 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, luego de lo cual, se evaporó el solvente bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida, y el producto bruto se usó sin purificaciones posteriores.

C₉H₇F₃O₃

b) Éster metílico del ácido 4-ciclopropilmetoxi-2-trifluórmethyl-benzoico

[00145] El éster metílico del ácido 4-Hidroxi-2-trifluórmethyl-benzoico (1,1 g, 4,8 mmol, 1,0 eq) disolvió en acetona (14 mL), se añadieron NaI (0,5 eq) y K₂CO₃ (1,04 g, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió (Bromometil)ciclopropano (0,42 mL, 4,3 mmol, 0,9 eq), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El solvente se concentró bajo presión reducida, se añadió NaOH al 10% y se extrajo con DCM y se secó. Se recuperó el producto del título (1,21 g, rendimiento 92%) y se usó sin purificaciones posteriores.

C₁₃H₁₃F₃O₃

c) 3-(4-Ciclopropilmetoxi-2-trifluórmethyl-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00146] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (ruta A1bis). La mezcla se acidificó con HCl 1 M y la fase orgánica se separó y

65
X

secó, para proporcionar 1,2 g del producto del título (rendimiento 94%) que se usó directamente para el siguiente paso.

C₁₄H₁₂F₃NO₂

Masa (calculada) [283]; (encontrada) [M+H⁺] =284

LC Rt = 3,86 min, 98% (método 10 minutos)

d) 5-(4-Ciclopropilmetoxi-2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00147] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (con una elución por gradiente de etil acetato-ciclohexano 1:1 a etil acetato-MeOH 90:10). Se obtuvieron 650 mg del producto del título (rendimiento 52%).

C₁₄H₁₄F₃N₃O

Masa (calculada) [297]; (encontrada) [M+H⁺] =298.

LC Rt = 2,78 min, 59% (método 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 0,32-0,44 (2H, m); 0,64-0,62 (2H, m); 1,22-1,37 (1H, m); 3,80-3,92 (2H, m);

5,78 (1H, s); 7,04-7,07 (1H, m); 7,24-7,26 (1H, m); 7,38-7,40 (1H, m)

5-(4-Ciclopropilmetoxi-2,3-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) Éster metílico de ácido 4-Hidroxi-2,3-difluoro-benzoico

[00148] El ácido 4-hidroxi-2,3-difluoro-benzoico (2,0 g, 11,5 mmol) se disolvió en MeOH (20 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, luego de lo cual, se evaporó el solvente bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida, y el producto bruto se usó sin purificaciones posteriores. C₈H₆F₂O₃

b) Éster metílico del ácido 4-ciclopropilmetoxi-2,3-difluoro-benzoico

[00149] El éster metílico del ácido 4-Hidroxi-2,3-fluoro-benzoico (0,9 g, 4,8 mmol, 1,0 eq) se disolvió en acetona (14 mL), se añadieron NaI (0,5 eq) y K₂CO₃

(1,03 g, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió (Bromometil)ciclopropano (0,42 mL, 0,9 eq), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El solvente se concentró bajo presión reducida, se añadió NaOH al 10% y se extrajo con DCM y se secó. Se recuperó el producto del título (0,97 g, rendimiento 84%) y se usó sin purificaciones posteriores. C₁₂H₁₂F₂O₃

c) 3-(4-Ciclopropilmetoxi-2,3-difluor-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00150] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (ruta A1bis). La mezcla se acidificó con HCl 1 M y la fase orgánica se separó y secó, para proporcionar 0,79 g del producto del título (rendimiento 79%) que se usó directamente para el siguiente paso.

C₁₃H₁₁F₂NO₂

Masa (calculada) [251]; (encontrada) [M+H⁺] =252.

LC Rt = 3,53 min, 82% (método 10 minutos)

d) 5-(4-Ciclopropilmetoxi-2,3-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00151] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (con una elución por gradiente de EtOAc-ciclohexano 1:1 a EtOAc-MeOH 90:10). Se recuperaron 810 mg del producto del título (rendimiento 97%).

C₁₃H₁₃F₂N₃O

Masa (calculada) [265]; (encontrada) [M+H⁺] =266.

LC Rt = 2,59 min, 75% (método 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 0,32-0,47 (2H, m); 0,64-0,75 (2H, m); 1,19-1,38 (1H, m); 3,67-4,15 (4H, m); 5,95 (1H, s); 6,74-6,88 (1H, m); 7,17-7,26 (1H, m);

5-(3,5-dicloro-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) Éster metílico de ácido 3,5-dicloro-4-ciclopropilmetoxi-benzoico

[00152] El éster metílico del ácido 3,5-dicloro-4-hidroxi-benzoico (1,0 g, 4,5 mmol, 1,0 eq) se disolvió en acetona (14 mL), se añadieron NaI (0,5 eq) y K₂CO₃

(0,98 g, 9,0 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió (Bromometil)ciclopropano (0,39 mL, 4.1 mmol, 0.9 eq) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El solvente se concentró bajo presión reducida, se añadió NaOH al 10% y se extrajo con DCM y se secó. Se recuperó el producto del título (0,98 g, rendimiento 79%) y se usó sin purificaciones posteriores.

C₁₂H₁₂Cl₂O₃

b) 3-(3,5-dicloro-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00153] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (ruta A1bis). La mezcla se acidificó con HCl 1 M y la fase orgánica se separó y secó, para proporcionar 0,91 g del producto del título (rendimiento 90%) que se usó directamente para el siguiente paso.

C₁₃H₁₃Cl₂N₃O

Masa (calculada) [283]; (encontrada) [M+H⁺] =284.

LC Rt = 4,06 min, 99% (método 10 minutos)

c) 5-(3,5-dicloro-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00154] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (con una elución por gradiente de EtOAc-ciclohexano 1:1 a etil acetato:MeOH 90:10). Se obtuvieron 750 mg del producto del título (rendimiento 79%).

C₁₃H₁₃Cl₂N₃O

Masa (calculada) [297]; (encontrada) [M+H⁺] =298.

LC Rt = 3,23 min, 93% (método 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 0,23-0,46 (2H, m); 0,64-0,74 (2H, m); 1,30-1,48 (1H, m); 3,60-4,04 (4H, m); 5,86 (1H, s); 7,48 (2H, s)

5-(4-Ciclopropilmetoxi-3-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) Éster metílico del ácido 4-ciclopropilmetoxi-3-metoxi-benzoico

[00155] El éster metílico del ácido 4-Hidroxi-3-metoxi-benzoico (1,0 g, 5,5 mmol, 1,0 eq) se disolvió en acetona (14 mL), se añadieron NaI (0,5 eq) y K₂CO₃ (1,0 g, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió (Bromometil)ciclopropano (0,53 mL, 0,9 eq), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 días. El solvente se concentró bajo presión reducida, se añadió NaOH al 10% y se extrajo con DCM y se secó. Se recuperó el producto del título (1,21 g, rendimiento 93%) y se usó sin purificaciones posteriores.

C₁₃H₁₆O₄

b) 3(4-Ciclopropilmetoxi-3-metoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00156] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general (ruta A1bis). La mezcla se acidificó con HCl 1 M y la fase orgánica se separó y secó, para proporcionar 1,24 g del producto del título (rendimiento 99%) que se usó directamente para el siguiente paso.

C₁₄H₁₅NO₃

Masa (calculada) [245]; (encontrada) [M+H⁺] = 246.

LC Rt = 3,03 min, 100% (método 10 minutos)

c) 5-(4-Ciclopropilmetoxi-3-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00157] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (con una elución por gradiente de EtOAc-ciclohexano 1:1 a etil acetato:MeOH 90:10). Se obtuvieron 220 mg del producto del título (rendimiento 50%).

C₁₄H₁₇N₃O₂

Masa (calculada) [259]; (encontrada) [M+H⁺] = 260.

LC Rt = 1,86 min, 93% (método 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 0,27-0,43 (2H, m); 0,56-0,72 (2H, m); 1,23-1,40 (1H, m); 3,48 (2H, m); 3,87 (3H, s); 3,98 (2H, br s); 5,82 (1H, s); 6,85-6,89 (1H, m); 7,05-7,10 (2H, m);

Éster ter-butílico de ácido 3-amino-5-(3-flúor-fenil)-pirazol-1-carboxílico

[00158] 3-Amino-5-(3-flúor-fenil)-pirazol (5,0 g, 28,0 mmol, 1,0 eq) y KOH 4,5 M (50 mL, 226 mmol, 8 eq) se disolvieron en DCM (200 mL), y se añadió di-tert-butil dicarbonato (6,5 g, 30,0 mmol, 1.1 eq); la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la completa conversión por medio del análisis de LC-MS. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se evaporó; el producto crudo se cristalizó con MeOH, para proporcionar 7,4 g del producto del título (rendimiento 95%).

C₁₄H₁₆FN₃O₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,57 (9H, s); 5,80 (3H, s); 6,43 (2H, br s); 7,16-7,21 (1H, m); 7,41-7,47 (1H, m); 7,50-7,54 (1H, m), 7,58-7,60 (1H, m).

Éster ter-butilico de ácido 3-amino-5-o-tolilo-pirazol-1-carboxílico

[00159] El 3-Amino-5-tolilo-pirazol (0,5 g, 2,89 mmol, 1,0 eq) y KOH 4,5 M (5,1 mL, 23,1 mmol, 8,0 eq) se disolvió en DCM (20 mL), y se añadió Di-tert-butil dicarbonato (0,66 g, 3,0 mmol, 1,1 eq) la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la conversión completa por análisis de LC-MS. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se evaporó, para proporcionar 0,6 g del producto del título (rendimiento 76%).

C₁₅H₁₉N₃O₂

Masa (calculada) [273]; (encontrada) [M+H⁺] =274.

LC Rt = 2,34 min, 96% (método 5 minutos)

Ácido 3-Amino-5-(4-trifluórometil-fenil)-pirazol-1-carboxílico ter-butil éster

[00160] El 3-Amino-5-(4-trifluórometil-fenil)-pirazol (2,0 g, 8,8 mmol, 1,0 eq) y KOH 4,5 M (15,7 mL, 70,5 mmol, 8,0 eq) se disolvieron en DCM (70 mL), y se añadió di-tert-butil dicarbonato (2,02 g, 9,2 mmol, 1.1 eq); la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la completa conversión por medio del análisis de LC-MS. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se evaporó; el producto crudo se cristalizó con CH₃CN, para proporcionar 1,9 g del producto del título (rendimiento 69%).

C₁₅H₁₆F₃N₃O₂

Masa (calculada) [327]; (encontrada) $[M+H^+] = 328$.

LC Rt = 2,59 min, 100% (método 5 minutos)

$^1\text{H-RMN}$ (dmso- d_6): 1,57 (9H, s); 5,83 (1H, s); 6,46 (2H, s); 7,74 (2H, d, $J = 8,4$ Hz); 7,95 (2H, d,

$J = 8,8$ Hz)

5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-ilamina

a) Oxo-piridin-2-il-acetonitrilo

[00161] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1) de éster metílico del ácido piridin-2-carboxílico (3,0 g, 21,9 mmol, 1,0 eq). El producto crudo se precipitó de HCl para proporcionar el producto del título como un sólido (2,2 g. rendimiento: 69%) que se usó directamente para el siguiente caso. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$

b) 5-piridin-2-il-2H-pirazol-3-ilamina

[00162] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (vía A2). El producto crudo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 , se secó y evaporó. El análisis por medio de RMN (resonancia magnética nuclear) demostró que una gran parte de la mezcla en bruto se encontraba aun en la forma abierta: luego la mezcla se disolvió en CH_3COOH y se calentó a 80°C durante la noche, a fin de permitir el cierre del anillo de la forma abierta. El producto luego se recuperó como la forma acilada, la cual se de-aciló por agitación con HCl 6N a 60°C durante la noche obteniendo el producto del título (0,816 g, rendimiento 60%). $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4$

$^1\text{H-RMN}$ (dmso- d_6): 4,81 (2H, bs), 5,92 (1H, s), 7,21-7,24 (1H, m), 7,76 (2H, d), 8,51 (1H, d), 11,96 (1H, bs)

5-(3-difluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

a) Éster metílico del ácido 3-difluormetoxi-benzoico

[00163] El ácido difluormetoxi-benzoico (2,0 g, 10,6 mmol, 1,0 eq) se disolvió en MeOH (15 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche, luego de lo cual, se evaporó el

solvente bajo presión reducida; el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 a pH básico. La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida, y el producto del título se usó sin purificaciones posteriores (1,9 g, rendimiento 90%). $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_3$

^1H -RMN (dmso-d_6): 3,86 (3H, s), 7,33 (1H, t, $J = 73,6$ Hz), 7,46-7,50 (1H, m), 7,59 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,67 (1H, s); 7,82 (1H, d, $J=7,6$ Hz).

b) 3-(3-difluormetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00164] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1bis) del éster metílico del ácido 3-difluormetoxi-benzoico (1,5 g, 7,4 mmol, 1,0 eq). El producto crudo se precipitó por agregado de HCl acuoso para proporcionar el producto el cual se usó directamente para el siguiente paso. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}_2$

c) 5-(3-difluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00165] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El producto crudo se purificó mediante columna de Si con una elución por gradiente de 100% a EtOAc-MeOH 90:10. Se obtuvieron 1,45 g del producto del título (rendimiento 87%). $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$

^1H -RMN (dmso-d_6): 4,89 (2H, br s), 5,75 (1H, s), 7,02 (1H, d), 7,25 (1H, t, $J= 74,0$ Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,48-7,50 (1H, d), 11,76 (1H, br s)

5-pirazol[1,5-a]piridin-3-il-1H-pirazol-3-ilamina

a) 3-Oxo-3-pirazol[1,5-a]piridin-3-il-propionitrilo

[00166] A una solución de acetonitrilo seco en tolueno (0,66 mL, 13 mmol, 5 eq) enfriado a -78°C bajo nitrógeno, se añadió una solución de *n*-butilitio en *n*-hexano (5,2 mL, 13 mmol, 5 eq) gota a gota. La mezcla se dejó en agitación a -78°C por 20 minutos y luego se añadió una solución de éster metílico del ácido pirazol[1,5-a]piridina-3-carboxílico (0,46 g, 2,6 mmol, 1 eq, preparada de acuerdo con el procedimiento informado (Anderson et al. *Journal of Heterocyclic Chemistry* 1981, 18, 1149-1152) en tolueno y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, luego de aproximadamente 20 minutos, la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió HCl 2N a pH

2. La fase orgánica se recuperó, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida, logrando el producto del título, que se usó sin purificaciones posteriores..

$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$

b) 5-pirazol[1,5-a]piridin-3-il-1H-pirazol-3-ilamina

[00167] A una solución de 3-Oxo-3-pirazol[1,5-a]piridin-3-il-propionitrilo (0,66 g, 3,6 mmol), en EtOH absoluto (25 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,44 mL, 9,0 mmol) y la reacción se calentó a reflujo por 18 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua.

[00168] La fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto que se purificó por columna de SiO_2 (DCM a DCM:MeOH 95:5 a un gradiente de 85:15), proporcionando el título del compuesto en un rendimiento del 41% (0,29 g, 1,48 mmol).

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5$

^1H -RMN (dmso- d_6): 8,68 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,75 (s,

1H); 5,10 (s, 2H).

Masa (calculada) [199]; (encontrada) $[\text{M}+\text{H}^+] = 200$.

LC Rt = 0,86 min, 92% (método 5 minutos).

La Tabla 2 siguiente muestra datos analíticos obtenidos de una serie de aminopirazoles sintetizados siguiendo los procedimientos A1/A2 reseñados en la sección general

Tabla 2

Nombre	% de rendi- miento:	MF	MW	Masa hallada:	Pureza LC	Temp. Amb. LC	Método LC (min)	RMN
5-(2-metoxi-fenil)-2H- pirazol-3-ilamina	79	C10H11N3O	189,22	190	96	1,08	5	MeOD 3,92 (3H, s); 6,04 (IH, s); 6,96-7,00 (IH, m); 7,07-7,09 (IH, m); 7,28-7,32 (IH, m); 7,57-7,59 (IH, m)
5-quinonil-6-il-2H- pirazol-3-ilamina	63	C12H10N4	210,24	211	100	0,45	5	MeOD 6,08 (IH, s); 7,52-7,55 (IH, m); -8,02-8,08 (2H, m); 8,18 (IH, s); 8,35-8,37 (IH, m); 8,79-8,81 (IH, m)
5-(3-Bromo-4-metoxo- fenil)-2H-pirazol-3- ilamina	61	C10H10BrN3O	268,11	-	-	-	-	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) 5 3,84 (s, IH), 6,29 (s, IH), 7,11 (d, IH, J=8,6 Hz), 7,59 (dd, IH, J=2,0 Hz, J=8,6 Hz), 7,83 (d, IH, J=2,0 Hz), 12,50 (s, IH),
5-piridin-3-il-2H-pirazol- 3-ilamina	27	C8H8N4	160,18	161	100	0,22	5	DMSO 5,9 (2H, s, amp); 7,45-7,47 (2H, m); 8,08-8,1 (IH, m), 8,45 (IH, m, amp), 8,84 (IH, s)
5-[6-(Tetrahidro-piran- 2-iloxi)-piridin-3 -il]-2H- pirazol-3 -ilamina	99	C13H16N4O2	266,3	260,2	94	1,93	10	1H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) 6 1,67 (m, 6H), 3,53 (m, IH), 5,45 (m, IH), 5,65 (bs, IH), 6,99 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,53 (d, 2H, J=8,8 Hz),

24

5-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	44	C10H7F4N3	245,18	-	-	-	-	1H RMN (CDC13, 400 MHz) 6 6,10 (s, 1H), 7,42 (d, 1H, J=12,6 Hz), 7,45 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,73 (dd, 1H, J=7,7 Hz),
5-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	67	C10H7F4N3	245,18	-	-	-	-	1H RMN (CDC13, 400 MHz) 6 5,96 (s, 1H), 7,40 (d, 1H, MI, 4 Hz), 7,44 (d, 1H, J=7,8 Hz), 7,62 (d, 1H, J=7,8 Hz),
5-(2-Metil-3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	42	C11H10F3N3	241,22	-	-	-	-	1H RMN (CDC13, 400 MHz) 6 2,45 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H, J=7,7 Hz), 7,49 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,66 (d, 1H, J=7,7 Hz),
5-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	44	C10H7ClF3N3	261,64	-	-	-	-	1H RMN (CDC13, 400 MHz) 6 5,93 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=8,34 Hz), 7,66 (dd, 1H, J=8,34 Hz, J=2,0 Hz), 7,88 (d, 1H, J=2,0 Hz),
5-(3-fluor-4-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	33	C9H8FN3	177,18	178	69%	1,13	5	-
5-(2-difluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	76	C10H9F2N3O	225,20	-	-	-	-	DMSO 4,82 (2H, bs), 5,79 (1H, s), 7,00-7,37 (4H, m), 7,79 (1H, d), 11,74 (1H, bs)
5-(3-difluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	87	C10H9F2N3O	225,20	-	-	-	-	DMSO 4,89 (2H, bs), 5,75 (1H, s), 7,02 (1H, d), 7,25 (1H, t, J = 74,0), 7,36-7,42 (2H, m), 7,48-7,50 (1H, d), 11,76 (1H, bs)
5-(2-Trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	57	C10H8F3N3O	243,19	-	-	-	-	CDC13 4,45 (2H, bs), 5,86 (1H, s), 7,10 (1H, d), 7,32 (2H, t), 7,41 (1H, d)

75
87

5-(3-Trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	59	C10H8F3N3O	243,19	-	-	-	CDC13 3,71 (2H, bs), 5,96 (1H, s), 7,24-7,30 (3H,m), 7,55 (1H,dd)
5-(4-Trifluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	74	C10H8F3N3O	243,19	-	-	-	DMSO 4,90 (2H, bs), 5,72 (1H, s), 7,32 (2H, d, J = 8), 7,73 (2H, d, J = 8,4), 11,74 (1H, bs)
5-(2,4-difluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	53	C9H7F2N3	195,17	-	-	-	DMSO 4,97 (2H, bs), 5,67 (1H, s), 7,17 (2H, d), 7,82 (1H, bs), 11,74 (1H, bs)
5-(4-difluorometoxi-3-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	35	C10H8F3N3O	243,19	244	98%	1,56	5 CDC13 3,64 (2H, bs), 5,82 (1H, s), 6,50 (1H, t, J = 73,2), 7,20-7,27 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J=11,2, J = 2,0)
5-(4-difluorometoxi-2,6-difluor-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	14	C10H7F4N3O	261,18	262	92%	1,56	5 DMSO 4,88 (2H, bs), 5,61 (1H, s), 7,11 (2H, d, J = 8), 7,35 (1H, t, J = 73,2), 11,76 (1H, bs)
5-(3,5-Dicloro-4-difluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	66	C10H7C12F2N3O	294,09	294	86%	1,99	5 CDC13 3,63 (2H, bs), 5,82 (1H, s), 6,53 (1H,t,J = 60,0), 7,54 (2H, s)
5-(3-Cloro-4-difluorometoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	90	C10H8C1F2N3O	259,64	260	97%	1,69	5 CDC13 4,02 (2H, bs), 5,83 (1H, s), 6,48 (1H, t, J = 81,2), 7,20 (1H, d, J = 8,0), 7,38 (1H, dd, J = 8,4, J = 2,0), 7,58 (1H, d, J = 2,0)
5-(4-difluorometoxi-3-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	78	C11H11F2N3O2	255,23	256	100%	1,46	5 CDC13 3,51 (2H, bs), 3,86 (3H, s), 5,83 (1H, s), 6,50 (1H, t, J = 74,8), 7,02 (1H, dd, J = 8,4, J = 2,0), 7,07 (1H, d, J = 2,0), 7,13 (1H, d, J=8,4)

76

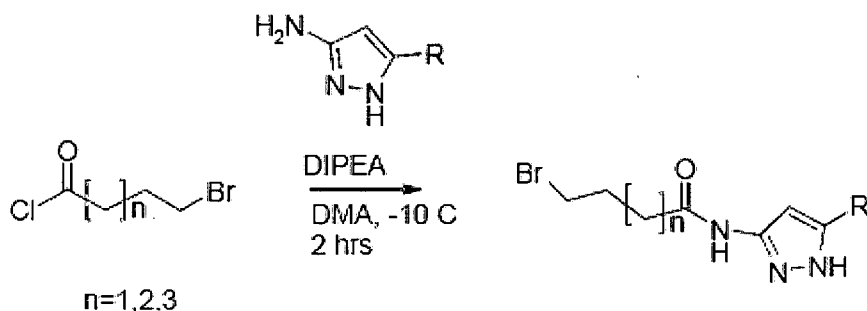
5-(4-difluormetoksi-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	48	C11H11F2N3O	239,23	240	95%	1,43	5	DMSO 2,38 (3H, s), 4,72 (2H, bs), 5,53 (1H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,4, J = 2,4), 7,05 (1H, s), 7,21 (1H, t, J = 7,4,0), 7,42 (1H, d, J = 8,4), 11,56 (1H, s)
5-(5-metil-piridin-3-il)-2H-pirazol-3-ilamina	60	C9H10N4	174,21	175,21	100	0,23	5	MeOD 2,39 (3H, s); 5,96 (1H, s); 7,92-7,95 (1H, m); 7,30-7,33 (1H, m); 8,63-8,65 (1H, m)
5-(2-metil-quinolin-6-il)-2H-pirazol-3-ilamina	81	C13H12N4	224,27	225,27	100	0,23-0,42	5	MeOD 2,72 (3H, s); 6,09 (1H, s); 7,43-7,45 (1H, m); 7,94-7,97 (1H, m); 8,00-8,07 (1H, m); 8,13-8,15 (1H, m); 8,24-8,27 (1H, m)
5-(6-Metoksi-naftalen-2-il)-2H-pirazol-3-ilamina	83	C14H13N3O	239,28	240,28	88	1,49	5	MeOD 3,91 (3H, s); 6,01 (1H, s); 7,12-7,17 (1H, m); 7,21-7,25 (1H, m); 7,67-7,81 (3H, m); 8,03-8,05 (1H, m)
5-(2-metoksi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	60	C10H11N3O	190,22	190	100	1,07	10	
5-(4-Trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	43	C10H8F3N3	227,19	228,19	98	1,64	5	MeOD 5,91 (1H, s); 7,57-7,63 (2H, m); 7,38-7,58 (1H, m); 7,99-8,03 (1H, m)
5-piridin-4-il-2H-pirazol-3-ilamina	28	C8H8N4	160,18	161,18	100	0,21	5	
5-(2-fluoro-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	45	C9H8FN3	177,18	178	100	1,06	5	¹ H-RMN (dmso-d6): 4,83 (2H, bs); 5,75 (1H, s); 7,14-7,45 (2H, m); 7,65-7,88 (1H, m)

27

5-(5-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	72	C10H10C1N3	207,66	-	-	-	-	-	¹ H-RMN (cdcl3): 2,36 (3H, s); 3,73 (2H, bs); 5,78 (1H, s); 7,19 (1H,bs); 7,22-7,23 (1H, m); 7,34-7,35 (1H, m)
5-(2-Metil-3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	33	C11H10F3N3	241,22	-	-	-	-	-	¹ H-RMN (cdcl3): 2,45 (3H, s); 3,72 (2H, bs); 5,76 (1H, s); 7,28-7,34 (1H,m); 7,46-7,51 (1H,m); 7,64-7,68 (1H,m)
5-(4-flúor-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	61	C10H10FN3	191,21	-	-	-	-	-	¹ H-RMN (cdcl3): 2,38 (3H, s); 3,72 (2H, bs); 5,75 (1H, s); 6,89-7,08 (2H,m); 7,28-7,36 (1H, m)
5-(2,4-difluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	66	C11H13N3	187,25	-	-	-	-	-	¹ H-RMN (cdcl3): 2,35 (3H, s); 2,37 (3H, s); 3,67 (2H, bs); 5,77 (1H, s); 7,02-7,10 (2H,m); 7,23-7,25 (1H, m)
5-(4-cloro-2-metil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	62	C10H10C1N3	187,25	-	-	-	-	-	¹ H-RMN (cdcl3): 2,36 (3H, s); 5,74 (1H, s); 7,17-7,20 (1H, m); 7,24-7,26 (2H, m),
5-(4-flúor-3-trifluorometil-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina	33	C10H7F4N3	245,18	-	-	-	-	-	¹ H RMN (CDC13, 400 MHz) 5 5,84 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,75 (m, 1H),
5-(4-difluorometoxifenil)-1H-pirazol-3-ilamina	46	C10H9F2N3O	225,2	226	100%	1,34	5		DMSO 4,82 (2H, bs), 5,71 (1H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,4), 7,22 (1H, t, J = 74,0), 7,67(2H,d,J=8,8) 11,58(1H,bs)
5-(1-etil-1H-indol-5-il)-2H-pirazol-3-ilamina	82	C13H14N4	226,28	227	87	1,3	5		

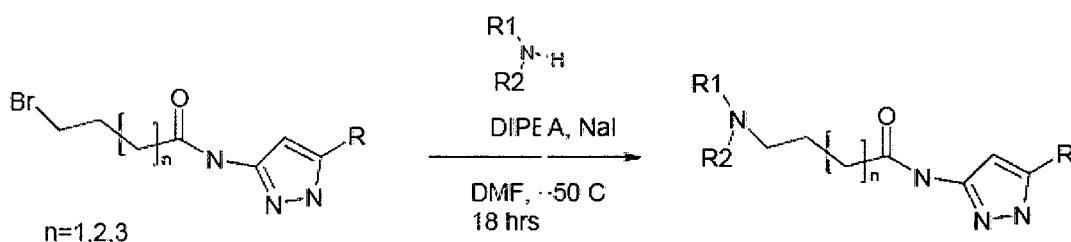
5-(1-etil-1H-indol-6-il)- 2H-pirazol-3-ilamina	53	C13H14N4	226,28	227	90	1,35	5	
5-(2-metil-quinolin-6-il)- 2H-pirazol-3-ilamina	56	C13H12N4	224,27	225	90	0,21	3	¹ H-RMN (dmso-d6): 2,62 (3H, s); 4,89 (2H, bs); 5,85 (1H, s); 7,35-7,40 (1H, m); 7,83-7,89 (1H, m); 7,85-7,87 (1H, m); 8,11 (1H, bs); 8,18-8,21 (1H, m)
5-quinonil-3-il-2H- pirazol-3-ilamina	84	C12H10N4	210,24	211	100	83	3	¹ H-RMN (dmso-d6): 5,03 (2H, bs); 5,92 (1H, s); 7,52-7,61 (1H, m); 7,66-7,64 (1H, m); 7,92-7,99 (2H, m); 8,50 (1H, s); 9,25 (1H, s)
5-quinonil-6-il-2H- pirazol-3-ilamina	85	C12H10N4	210,24	211	90	0,21	5	¹ H-RMN (dmso-d6): 4,94 (2H, bs); 5,88 (1H, s); 7,44-7,54 (1H, m); 7,93-8,01 (1H, m); 8,08-8,15 (1H, m); 8,16-8,20 (1H, m); 8,30-8,35 (1H, m); 8,80-8,84 (1H, m)
5-(2-metil-5- trifluormetil-1-fenil)- 2H-pirazol-3-ilamina	41	C11H10F3N3	241,22	-	-	-	-	¹ H RMN (CDC13, 400 MHz) S 5,81 (s, 1H), 7,37 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,51 (dd, 1H, J=8,0 Hz, J=1,6 Hz), 7,61 (d, 1H, J=1,6 Hz),
5-(2-metil-6- trifluormetil-piridin-3-il)- 1H-pirazol-3-ilamina	36	C10H9F3N4	242,21	242,9	95	1,89	5	
5-(6-trifluormetil- piridin-3-il)-1H- pirazol-3-ilamina	40	C9H7F3N4	228,18	228	95	1,37	5	¹ H RMN (DMSO-d6, 400 MHz) S 5,13 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J=7,9 Hz), 8,25 (dd, 1H, J=7,7 Hz, J=1,63 Hz), 9,03 (d, 1H, J=1,63 Hz), 11,89 (s, 1H),

Método general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-bromo-alcanoico



[00169] Una solución de cloruro de ω-bromoalcanoilo (15,7 mmol, 1 eq) en DMA seco (35 mL) se enfrió a -10°C (baño de hielo y agua) bajo N₂; se añade una solución de 5-aryl/heteroaryl-1H-pirazol-3-ilamina (15,7 mmol, 1 eq) y diisopropiletilamina (15,7 mmol, 1 eq) en DMA seco (15 mL) durante 30'. Luego de 2 horas a -10°C, se observa generalmente la finalización de la reacción por monitoreo mediante LC-EM (también se detecta la acilación en el anillo de pirazol). Luego la reacción se enfría por agregado de H₂O (ca. 50 mL); el precipitado blanco espeso formado luego del agregado de agua se recupera por filtrado. Normalmente, el lavado con Et₂O (3 X 10 mL) quita en forma eficiente el subproducto de la acilación en el anillo de pirazol.

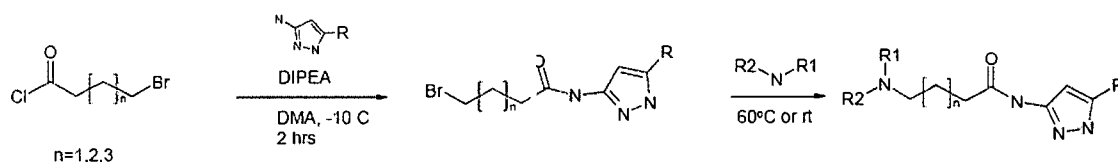
Método general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico



[00170] La [5-aryl-1H-pirazol-3-il]-amida del ácido ω-bromo-alcanoico (0,6 mmol, 1 eq) se disuelve en DMF (4 mL), se añade yoduro de sodio (0,6 mmol, 1,0 eq) seguido por la amina secundaria (1,5 mmol, 2,5 eq) y diisopropiletilamina (0,6 mmol, 1 eq). Luego la reacción se agita bajo N₂ a + 50°C por 18 horas.

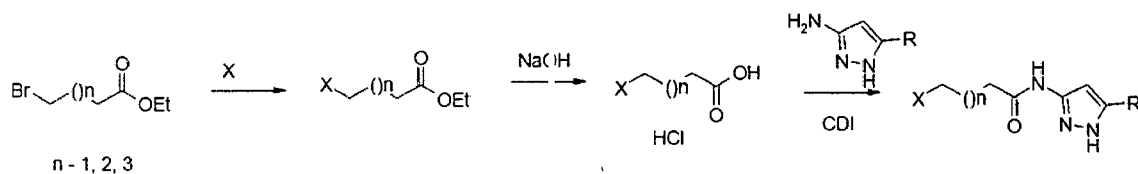
[00171] Finalizada la reacción (según en monitoreo por LC-MS), el solvente se quita a presión reducida y el residuo oleoso resultante se disuelve en DCM (20 mL), se lava con Na₂CO₃ sat. (2 X 20 mL) y NaCl sat. (2 X 20 mL); la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el solvente se quita bajo presión reducida. Los compuestos del título se purificaron ya sea por columna de silicio o HPLC preparatoria.

Método sintético general para la síntesis de un tubo de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico. Acilación-sustitución nucleofílica



[00172] A una solución de cloruro de ω-bromoalcanoilo (0,94 mmol, 1 eq) en DMA (1 mL) enfriada a 0°C se añade una solución de 3-amino-5-aryl/heteroarylpirazol (0,94 mmol, 1eq) y diisopropiletilamina (1,88 mmol, 2 eq) en DMA (2 mL) y la reacción se agita por 1 hora a 0°C. Luego se añaden la amina secundaria (2,35 mmol, 2,5 eq) y NaI (0,94mmol, 1 eq). Para derivados de cadena de 3 carbonos, la reacción normalmente se completa luego de 2 horas a temperatura ambiente. Para derivados de cadena de 4 carbonos, la mezcla de reacción normalmente se calienta a 60°C por 24-48 horas. Completada la conversión de intermediario bromo (de acuerdo al monitoreo por LC-MS), se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se recogió en DCM (2 mL) y se lavó con una solución de agua saturada con Na₂CO₃. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y los productos brutos o bien se recrystalizaron de CH₃CN, o se purificaron por columna de SiO₂ (gradiente de 100% DCM a DCM-NH₃MeOH 2N en solución de 8:2) o por HPLC preparativa (condiciones acídicas estándar).

Método general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de ε-aminoácido



Método general para síntesis de ω -aminoéster (ruta C1)

[00173] A una solución de amina X (65 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió etil ω -alcanoato de bromo (26 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 10 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y cualquier sólido presente se filtró y lavó con éter. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el ω -aminoéster que se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

Método general para síntesis de ω -aminoácido (ruta C2)

[00174] A una suspensión del etil ω -aminoalcanoato crudo del paso anterior (aproximadamente 25 mmol) en 15 mL de agua, se añadió NaOH (1,4 g, 25 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 16 horas. Luego, se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, la solución se acidificó a 0°C con HCl 6N y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOH y se filtró el cloruro de sodio que se precipitó. La evaporación del solvente bajo presión reducida proporcionó ω -aminoácido como un sólido blanco o como un aceite incoloro.

Ácido 4-(2-metil-piperidin-1-il)-butírico

a) Éster etílico de ácido 4-(2-metil-piperidin-1-il)-butírico

[00175] El producto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ω -aminoéster (ruta C1). Luego del filtrado de 2-metilpiperidina excedente, la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,6 g del aminoéster (rendimiento 99%) que se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

$^1\text{H-RMN}$ (dmsO-d_6): 0,94 (3H, d, $J=6,0$ Hz); 1,11-1,19 (4H, m); 1,31-1,40 (1H, m);

1,46-1,62 (5H, m); 1,97-2,02 (1H, m); 2,12-2,28 (5H, m); 2,52-2,59 (1H, m); 2,68-2,73 (1H, m); 4,02 (2H, q, J=7,2 Hz).

b) Ácido 4-(2-metil-piperidin-1-il)-butírico

[00176] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ω -aminoácido (ruta C2). La evaporación del agua bajo presión reducida logró 4,1 g del compuesto del título (rendimiento 99%).

C₁₀H₁₉NO₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,01 (3H, d, J=6,4 Hz); 1,19-1,27 (2H, m); 1,40-1,49 (2H, m); 1,54-1,61 (4H, m); 2,10-2,13 (2H, m); 2,18-2,25 (1H, m); 2,28-2,35 (1H, m); 2,42-2,48 (1H, m); 2,62-2,69 (1H, m), 2,69-2,84 (1H, m).

Ácido 4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-butírico

a) Éster etílico del ácido 4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-butírico

[00177] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ω -aminoéster (ruta C1). Luego del filtrado de 2-metilpirrolidina excedente, la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,1 g del aminoéster como un aceite (rendimiento 99%) que se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

C₁₁H₂₁NO₂

¹H-RMN (CDCl₃): 1,09-1,11 (3H, m); 1,23 (3H, t, J=6,8 Hz); 1,41-1,48 (2H, m); 1,63-1,95 (6H, m); 2,10-2,14 (2H, m); 2,78-2,81 (1H, m); 3,17-3,21 (2H, m); 4,10 (2H, q, J=7,2 Hz)

b) Ácido 4-(2-metil-pirrolidin-1-il)-butírico

[00178] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ω -aminoácido (ruta C2). La evaporación del agua bajo presión reducida y recristalización de la acetona logró 1,4 g del compuesto del título (rendimiento 49%).

C₉H₁₇NO₃

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,31 (3H, d, J=6,4 Hz); 1,51-1,60 (1H, m); 1,81-1,91 (4H, m); 2,03-2,17 (1H, m); 2,24-2,37 (2H, m); 2,82-2,95 (1H, m); 2,97-3,02 (1H, m); 3,19-

3,32 (2H, m); 3,49-3,57 (1H, m); 10,06 (1H, br s).

Ácido 4-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-butírico

a) Éster etílico del ácido 4-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-butírico

[00179] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ω -aminoéster (ruta C1). Luego del filtrado de (S)-2-metilpiperidina excedente, la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2,4 g del aminoéster (rendimiento 92%) que se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

C₁₂H₂₃NO₂

¹H-RMN (CDCl₃): 0,93 (3H, d, J=6,0 Hz); 1,10-1,21 (5H, m); 1,31-1,39 (1H, m); 1,44-1,64 (5H, m); 1,97-2,03 (1H, m); 2,11-2,25 (4H, m); 2,53-2,59 (1H, m); 2,68-2,72 (1H, s); 4,01 (2H, q, J=6,8 Hz).

b) Ácido 4-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-butírico

[00180] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ω -aminoácido (ruta C2). La evaporación del agua bajo presión reducida logró 1,9 g del compuesto del título (rendimiento 85%).

C₁₀H₁₉NO₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,22 (3H, d, J=6,4 Hz); 1,40-1,43 (1H, m); 1,50-1,70 (4H, m); 1,76-1,83 (3H, m); 2,26-2,33 (2H, m); 2,80-2,89 (2H, m); 2,95-3,00 (1H, m); 3,11-3,19 (2H, m).

Ácido 4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-butírico a) Éster etílico del ácido 4-((R)-2-metil-pirrolidin-1-il)-butírico

[00181] El hidrocloreuro de (R)-2-metil-pirrolidina (1,0 g, 8,2 mmol, 1,1 eq) se disolvió en 2-butanona (25 mL) y se añadió carbonato de potasio (2,2 g, 15,7 mmol, 2,1 eq). Se añadió 4-bromobutirato de etilo (1,07 mL, 7,5 mmol, 1,0 eq), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 días. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido presente se filtró y lavó con éter. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,5 g del compuesto del título (rendimiento 99%) que se usó en el siguiente paso sin

purificaciones posteriores.

C₁₁H₂₁NO₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 0,95 (3H, d, J=6,0 Hz); 1,15 (3H, t, J=7,2 Hz); 1,20-1,27 (1H, m); 1,56-1,64

(4H, m); 1,77-1,86 (1H, m); 1,91-1,99 (2H, m); 2,15-2,22 (1H, m); 2,25-2,30 (2H, m); 2,62-2,69 (1H, m); 2,97-3,01 (1H, m); 4,01 (2H, q, J=7,2 Hz).

b) *Ácido 4-((R)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-butírico*

[00182] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de ω-aminoácido (ruta C2). La evaporación del agua bajo presión reducida logró 1,4 g del compuesto del título (rendimiento 88 %) como su sal de clorhidrato.

C₉H₁₇NO₃

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCl): 1,34 (3H, d, J=6,4 Hz); 1,56-1,61 (1H, m); 1,83-1,92 (3H, m); 2,11-2,14 (1H, m); 2,31-2,39 (2H, m); 2,81-2,90 (1H, m); 2,95-3,04 (1H, m); 3,19-3,44 (3H, m); 3,51-3,58 (1H, m); 10,20 (1H, br s); 12,29 (1H, br s).

Ácido 2-Metil-4(pirrolidin-1-il)-2-butírico

a) *Bromuro de 4-bromo-2-metil-butiril*

[00183] Se calentaron 2-metilbutirolactona (50 mmol, 5,0 g) y tribromuro de fósforo (41 mmol, 3,7 mL) a 140°C por 2,5 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un aparato de destilación Kugelrohr y se destiló bajo presión reducida (40 mmHg, T=128°C) para obtener 6,21 g (rendimiento: 51%) de bromuro de 4-bromo-2-metil-butiril como un aceite claro.

C₅H₈Br₂O

¹H-RMN (CDCl₃): 3,45 (2 H, t, J=6,8 Hz); 3,22-3,18 (1 H, m); 2,42-2,36 (1 H, m); 1,99-1,94 (1 H, m); 1,32 (3 H, d, J=7,2 Hz).

b) *Éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-butírico*

[00184] Una solución de bromuro de 4-bromo-2-metil-butiril (6,2 g, 43,0 mmol, 1,0 eq) en CHCl₃ (10 mL) se enfrió a 0°C. Lentamente, se añadió MeOH

85
X

(10 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en CHCl_3 y se lavó con agua y salmuera. Se recogió la capa orgánica y se secó con Na_2SO_4 . La evaporación del solvente proporcionó éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-butírico como un aceite espeso (4,3 g, rendimiento 51 %).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{BrO}_2$

^1H -RMN (dmso- d_6): 1,19 (3H, d, $J=7,2$ Hz); 1,14-1,89 (2H, m); 2,29-2,23 (2H, m); 3,43-3,40 (1H, m); 3,69 (3H, s).

c) *Ácido 2-Metil-4(pirrolidin-1-il)-2-butírico*

[00185] La pirrolidina (5,4 mL, 66 mmol) se disolvió en tolueno (40 mL). Se añadió el éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-butírico (4,3 g, 22,0 mmol) y la reacción se sometió a reflujo por 2,5 horas. La eliminación del solvente y de la amina excedentes a presión reducida proporcionó al éster metílico del ácido 2-metil-4-(pirrolidin-1-il)-butírico como un aceite espeso. El producto bruto se diluyó con MeOH (3 mL) y se añadió una solución acuosa de 1.0M NaOH (22 mL) y la reacción se sometió a reflujo por 18 horas.

[00186] Luego del enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el solvente orgánica y el agua. Se añadió HCl 6N para lograr un pH 4,5; subsiguientemente se añadió EtOH al NaCl precipitado. Luego del filtrado, el solvente se evaporó a presión reducida (manteniendo el baño de agua a temperatura ambiente para evitar la esterificación) para proporcionar el ácido 4-pirrolidin-2-metil-butírico como un aceite amarillo (3,58 g, rendimiento 90%).

$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$

Masa (calculado) [199]; (encontrado)

$[\text{M}+\text{H}^+] = 200$. LC Rt = 1,12 min; 90%

(método 5 minutos)

^1H -RMN (dmso- d_6): 2,79 (4H, m); 2,73 (2H, m); 2,37 (1H, m); 1,84 (2H, m); 1,81-1,75 (3H, br m); 1,57 (1H, m); 1,5 (3H, d, $J=7,2$ Hz)

Ácido 2-Metil-4-piperidina-1-il-butírico

[00187] La piperidina (1,1 mL, 20,0 mmol, 3,0 eq) se disolvió en tolueno (15 mL). Se añadió el éster metílico de ácido 4-bromo-2-metil-butírico (1,3 g, 6,6 mmol) y la reacción se sometió a reflujo por 3 horas. La eliminación del solvente y de la amina excedentes a presión reducida proporcionó al éster metílico del ácido 4-pirrolidin-2-metil-butírico como un aceite espeso. El producto bruto se diluyó con MeOH (2 mL) y se añadió una solución acuosa de 1,0M NaOH (14 mL, 7,0 eq) y la reacción se sometió a reflujo por 6 horas. Luego del enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el solvente orgánico y el agua. Se añadió HCl 6N para lograr un pH 4,5; subsiguientemente se añadió EtOH al NaCl precipitado. Luego del filtrado, el solvente se evaporó a presión reducida (baño de agua a temperatura ambiente para evitar la esterificación) para proporcionar el ácido 4-pirrolidin-2-metil-butírico como un aceite amarillo (0,9 g, rendimiento 66%).

C₁₀H₁₉NO₂

Masa (calculado) [171]; (encontrado)

[M+H⁺] = 172. LC Rt = 0,22 min; 90%

(método 5 minutos).

¹H-RMN (CDCl₃): 3,66 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,53 (m, 2H); 3,45 (m, 2H); 2,93 (m, 1H); -1,62-1,51 (br m, 8H); 1,10 (d, 3H, J=7,2)

Ácido 5-[1,4]-Oxazepan-4-il-butírico

[00188] La homomorfolina (1,0 g, 7,3 mmol, 1,2 eq) se disolvió en tolueno (15 mL) y se añadió el éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-butírico (0,9 g, 6,1 mmol, 1,0 eq) y la reacción se sometió a reflujo por 3 horas. La eliminación del solvente y de la amina excedentes a presión reducida proporcionó al éster metílico como un aceite. El producto bruto se diluyó con H₂O (10 mL) y se añadieron MeOH (2 mL) y una solución acuosa de 1,0M NaOH (0,3 g, 7,0 eq) y la reacción se sometió a reflujo por 18 horas. Luego del enfriado a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión la mezcla se concentró a presión. Se añadió HCl 6N para lograr un pH 4; subsiguientemente se añadió EtOH al NaCl precipitado. Luego del filtrado, el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el ácido 4-pirrolidin-2-metil-butírico como un aceite amarillo (0,9 g,

rendimiento 66%).

C₉H₁₇NO₃

¹H-RMN (dmso-d₆): 3,73 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,16-3,11 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 2,28 (m, 2H); 2,23 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 1,79 (m, 2H).

Ácido 4-pirrolidin-1-il-butírico

a) Éster etílico del ácido 4-pirrolidin-1-il-butírico

[00189] A una solución de pirrolidina (8,42 mL, 102 mmol, 4,0 eq) en tolueno (30 mL), se añadió 4-bromobutirato de etilo (3,8 mL, 26 mmol, 1,0 eq), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 10 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido blanco presente se filtró y lavó con Et₂O. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título que se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

b) Hidrocloruro del ácido 4-pirrolidin-1-il-butírico

[00190] El éster etílico del ácido 4-pirrolidin-1-il-butírico (aproximadamente 25 mmol) se suspendió en 100 mL de NaOH al 10% y la mezcla se calentó a reflujo por 10 horas. Luego, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con AcOEt. La capa acuosa se recuperó por extracción y se acidificó a 0°C con HCl al 37% a pH 4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOH y se filtró el cloruro de sodio que se precipitó. El producto bruto se trató con Et₂O y se filtró; la evaporación del solvente bajo presión reducida logró 2,5 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento general del 61% de los pasos a) y b).

C₈H₁₅NO₂

Masa (calculada) [157]; (encontrada) [M+H⁺] = 158.

LC Rt = 0,21 min, 100% (método 5 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCl): 1,80-1,93 (6H, m); 2,31 (2H, t, J= 14,8); 3,03-3,11 (2H, m); 3,18-3,32 (4H, m, ancho)

Ácido 4-Morfolin-4-il-butírico T0267/14/03

a) Éster etílico del ácido 4-morfolin-4-il-butírico

88
94

[00191] A una solución de morfolina (8,96 mL, 102 mmol, 4,0 eq) en tolueno (30 mL), se añadió 4-bromobutirato de etilo (3,8 mL, 26 mmol, 1,0 eq), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 10 horas. La mezcla se dejó que se enfriara a temperatura ambiente y el sólido blanco presente se filtró y lavó con Et₂O. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título que se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

b) Ácido 4-morfolin-4-il-butírico

[00192] El éster etílico del ácido 4-morfolin-4-il-butírico (aproximadamente 25 mmol) se suspendió en 100 mL de NaOH al 10% y la mezcla se calentó a reflujo por 10 horas. Luego, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se lavó con AcOEt. La capa acuosa se recuperó por extracción y se acidificó a 0°C con HCl al 37% a pH 4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOH y se filtró el cloruro de sodio que se precipitó. El producto bruto se trató con acetona y se filtró; la evaporación del solvente bajo presión reducida logró 3,2 g del compuesto del título como un sólido blanco en un rendimiento general del 72% de los pasos a) y b).

C₈H₁₅NO₃

Masa (calculado) [173]; (encontrado)

[M+H⁺] = 174. LC Rt = 0,30 min, 100%

(método 5 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCl): 1,86-1,95 (2H, m); 2,29-2,34 (2H, m); 2,94-3,08 (4H, m); 3,34-3,38 (2H, m); 3,74-3,83 (2H, m); 3,88-3,91 (2H, m); 11,24 (1H, s)

Método general para el acoplamiento de amidas

[00193] A una suspensión de ω-aminoácido (7,93 mmol) en 12,2-dicloroetano (20 mL), se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (1,2 g, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas (cuando se activó la totalidad del aminoácido, observándose normalmente la disolución completa de la suspensión). Luego se añadió 3-amino-5-aryl/heteroarylpirazole (5,29 mmol) y la reacción se agitó por otras 10 horas. Finalizada la reacción (según en monitoreo por LC-MS), si se observó la formación de dos isómeros, la mezcla se calentó a

50°C hasta que se observó la conversión del isómero menos estable al compuesto del título (según en monitoreo por LC-MS). El solvente se lavó con una solución de Na₂CO₃ sat., se extrajo y se eliminó bajo presión reducida. Los productos brutos o bien se recrystalizaron de CH₃CN, o se purificaron por columna de SiO₂ o por HPLC preparativa.

4-(4-Trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-ilamina

a) N-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-acetamida

[00194] La acetil guanidina (2,6 g, 25,7 mmol, 3,0 eq) se disolvió en DMH anhidro (40 mL) y se añadió 2-bromo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona (2,4 g, 8,6 mmol, 1,0 eq); la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 días. DMF se eliminó bajo presión reducida, el residuo se lavó con agua, se filtró y se secó sobre sulfato de sodio; luego de la cristalización de MeOH, se recuperaron 0,7 g del compuesto del título (rendimiento 30%).

C₁₂H₁₀F₃N₃O₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 2,14 (3H, s); 7,37-7,40 (3H, m); 7,88-7,91 (2H, m); 11,33 (1H, m); 11,78 (1H, br s).

b) 4-(4-Trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-ilamina

[00195] Se disolvió N-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-acetamida (0,7 g, 2,6 mmol, 1,0 eq) en agua (18 mL) y se añadieron metanol (18 mL), y 20 gotas de ácido sulfúrico. La reacción se sometió a reflujo por 2 días, luego la mezcla se secó; el residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a 8 con NaOH 2N, el producto se extrajo con DCM y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,6 g del compuesto de título (rendimiento 98%).

C₁₀H₈F₃N₃O

¹H-RMN (dmso-d₆): 5,73 (2H, br s); 7,10 (1H, s); 7,26 (2H, d, J=8,0 Hz); 7,67-7,69 (2H, m).

Ejemplo 1

[5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-azepan-1-il-pentanoico

[00196] 5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il-amina (0,089 g, 0,45 mmol) se

disolvió en DCE:DMF 4:1 (2,5 mL) se añadió cloruro de 5-bromovaleril (0,057 mL, 0,43 mmol) seguido de disopropiletilamina (0,078 mL, 0,45 mmol). La reacción se agitó bajo N₂ a 0°C por 1 hora. Luego se añadió azepan (0,152 mL, 1,35 mmol) junto con más disopropiletilamina (0,078 mL, 0,45 mmol). La reacción se agitó a + 50°C por 18 horas. Completada la reacción (según en monitoreo por LC-MS), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo oleoso resultante se disuelve en DCM (20 mL), se lava con Na₂CO₃ sat. (2X 20 mL) y NaCl sat. (2 X 20 mL); la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La purificación por HPLC preparativa (condiciones acídicas estándar) proporciona 0,046 g del compuesto del título como sal formato (0,11 mmol, rendimiento 25%).

C₂₁H₃₀N₄O₂ Masa (estimada) [370,50]; (hallada) [M+H⁺] = 371

LC Rt=1,97, 96% (método 10 minutos)

RMN (400 MHz, dmsd-d6): 1,79-1,71 (6H, m); 1,89 (6H, m); 3,17 (2H, t); 3,34 (2H, m); 3,82 (3H, s); 6,7 (1H, s); 6,98 (2H, d); 7,58 (2H, d); 8,26 (1H, HCOOH, s); 10,21 (1H, s).

Ejemplo 2

[5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-metil-piperidin-1-il)-pentanoico

[00197] [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-bromo-pentanoico (0,106 g, 0,6 mmol) se disuelve en DMF (2 mL), se añade yoduro de sodio (0,045g, 0,6 mmol) seguido por 4-metilpiperidina (0,054 mL, 1,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,052 mL, 0,6 mmol, 1 eq). La reacción se agita bajo N₂ a + 50°C por 18 horas. Finalizada la reacción (según en monitoreo por LC-MS), el solvente se quita bajo presión reducida y el residuo oleoso resultante se disuelve en DCM (20 mL), se lava con Na₂CO₃ sat. (2 X 20 mL) y NaCl sat. (2 X 20 mL); la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄. La purificación por HPLC preparativa (condiciones acídicas estándar) proporciona 0,057 g del compuesto del título como sal formato (0,14 mmol, rendimiento 45%)

C₂₁H₃₀N₄O₂ Masa (estimada) [370,50]; (hallada) [M+H⁺] = 371,26

LC Rt=1,73, 100% (método de 10 minutos)

RMN (400 MHz, dmso-d₆): 0,84 (3H, d, J=6,23 Hz); 1,13-1,07 (2H, m); 1,33-1,27 (4H, m); 1,45 (1H, m); 1,50 (2H, m); 1,96 (2H, m); 2,26 (2H, m); 2,35 (2H, m); 2,88 (2H, m); 3,14 (3H, s); 6,71 (1H, s); 6,96 (2H, d); 7,6 (2H, d); 8,17 (1H, s, HCOOH); 10,13 (1H, s).

Ejemplo 3

(5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3il)-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico

[00198] El cloruro de bromovaleril (1,62 mL, 12,12 mmol) se disolvió en DMA (50 mL). A éste, se añadió de a poco una solución de 5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-ilamina (2 g, 12,12 mmol) y DIEA (2,1 mL, 12,12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó agitar por 1 hora a 0°C y luego por 2 horas a temperatura ambiente. Luego de un total de 3 horas, se añadió PS-Trisamina (1 g, ~4mmol/g) a la mezcla y se dejó en agitación por 2 horas. Luego, se añadió *N*-acetilhomopiperazina (4,3 g, 30,3 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 60 horas adicionales. Luego de la evaporación de DMA bajo presión reducida, se añadió agua (50 mL) y ésta se extrajo con acetato de etilo (3x 30 mL). La capa acuosa se basificó con NaOH sólido y se extrajo con acetato de etilo a pH=10 y luego nuevamente a pH=11. Se reunieron, secaron y evaporaron todas las fases orgánicas. El residuo se purificó con cromatografía de silicio eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/metanol 9:1 hasta acetato de etilo/metanol 8:2, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento (800 mg, 17%).

C₁₉H₂₇N₅O₂S Masa (estimada) [389,52]; (hallada) [M+H⁺] =390,11

RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,52 (2H, m); 1,77 (2H, m); 1,82 (2H, m); 2,13+2,09 (3H, s); 2,44 (2H, m); 2,56 (2H, m); 2,62 (1H, m); 2,76-2,70 (3H, m); 3,51 (2H, m); 3,61 (1H, m); 3,64 (1H, m); 6,48 (1H, s); 6,56 (1H, s); 7,05-7,02 (2H, m); 6,9-7,26 (2H, m); 8,94 (1H, s); 9,53 (1H, s). El compuesto del título se convirtió en su sal de hidrócloruro por agregado de una solución HCl (1,05 mL, 2N) en éter dietílico a (5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido (5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico (800 mg, 2,05 mmol) suspendido en MeOH (10 mL). La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 hora, luego se evaporó hasta el

secado para proporcionar el título del compuesto como un polvo amarillento (750 mg, 86%).

Ejemplo 4

[5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico

a) Primer enfoque

ai) [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-bromo-pentanoico

[00199] Una solución de cloruro de 5-bromovaleril (2,1 mL, 15,7 mmol, 1 eq) en DMA (35 mL) se enfrió a -10°C (baño de hielo/agua) bajo N₂; se añadió una solución de 5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (3,0 g, 15,7 mmol, 1 eq) y diisopropiletilamina (2,74 mL, 15,7 mmol, 1 eq) en DMA seco (15 mL) durante 30 min. Luego de 2 hs a -10°C, LC-EM muestra la finalización de la reacción que se enfrió por agregado H₂O (ca. 50 mL). El sólido que se precipita se filtró y lavó con Et₂O, para proporcionar 4,68 g de ácido 5-bromo-pentanoico [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida como un polvo blanco (13,3 mmol, rendimiento 85%). mp= 149,5-151,5°C.

C₁₅H₁₈BrN₃O₂ Masa (calculada [352,23]; (hallada) [M+H⁺]=352,09/354,10 LC Rt=2,07, 95% (método 5 minutos)

RMN (400 MHz, dmso-d₆): 1,69-1,63 (2H, m); 1,81-1,75 (2H, m); 2,29 (2H, t); 3,52 (2H, t); 3,75 (3H, s); 6,75 (1H, bs); 6,96 (2H, d); 7,6 (2H, d); 10,28 (1H, s); 12,57 (1H, s)

aii) [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico

[00200] A 750 mg (1,96 mmol) de ácido 5-bromo-pentanoico se añaden [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida en 7 mL de DMA, N-acetil-diazepina (278 mg, 1,96 mmol) y NaI (240 mg, 1,96 mmol) y la reacción se calentó a 60°C por 18 horas. Completada la conversión (según en monitoreo por LC-MS), la mezcla se diluyó con 20 mL de DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró bajo

presión reducida para lograr un residuo que se purificó con columna de SiO₂ (10 g) eluyendo con un gradiente de DCM a DCM-MeOH 90:10. El compuesto del título (380 mg) se recuperó puro (rendimiento 46%). C₂₂H₃₁N₅O₃ Masa (estimada) [413]; (hallada) [M+H⁺] = 414 LC Rt = 1.91, 100% (método de 10 min.)

¹H-RMN (400 MHz, dms_o-d₆): 1,53-1,75 (4H, m), 1,90-2,15 (5H, m), 2,28-2,42 (2H, m), 2,90-3,26 (3H, m), 3,34-3,58 (3H, m), 3,71-3,88 (7H, m)

b) Segundo enfoque

bi) [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico (sal mono hidrocloreto)

[00201] A una solución de 5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-ilamina (12 g, 62,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (10,96 mL, 62,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (150 mL) a -10°C se añade una solución de cloruro de 5-bromovaleril (8,4 mL, 62,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (50 mL) lentamente (~40 minutos) y se permite que la mezcla de reacción se agite a -10 a 0°C por 8 horas. Se añade yoduro de sodio (9,44 g, 62,8 mmol) a 0°C y seguido por *N*-acetilhomopiperazina (8,24 mL, 62,8 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (10,96 mL, 62,8 mmol) y se permite que la mezcla de reacción se agite a 50°C por 18 horas. El solvente se quita *in vacuo*. El residuo se diluye en cloruro de metileno (500 mL) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (500 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio y el solvente se quitó *in vacuo* para proporcionar 25,8 g (99%) de 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida como un aceite espeso amarillo claro (bruto).

[00202] A una solución de 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida bruta (como base libre) en cloruro de metileno (270 mL) a temperatura ambiente se añade lentamente cloruro de hidrógeno (65 mL, 1,0 M en etil éter). La suspensión resultante se permite agitar a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente se elimina *in vacuo* para lograr 33 g como una espuma amarilla, de sal mono hidrocloreto. La espuma se disolvió en solventes 33 mL, acetonitrilo : metanol = 33 : 1) a 60-70°C y se añadió el germen cristalino. La mezcla se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se permitió agitar a

temperatura ambiente por 15 horas. El precipitado resultante se filtró y secó para proporcionar 20,5 g (72%) del compuesto del título como un cristal blanco de sal mono clorhidrato. MS [M-H]⁺ *m/z* 412,3; mp. 132-133°C.

c) Tercer enfoque

ci) 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo

[00203] Una solución de metil *p*-anisato en acetonitrilo se enfrió a -10 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF) gota a gota durante un mínimo de 3 horas. La mezcla se mantuvo a -10 a 0°C hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se enfrió con agua y el pH se ajustó a 3-4 con HCl conc. La mezcla se agitó por 1 h. El producto se aisló por filtrado, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío. El rendimiento fue de 73%.

cii) 5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-amina

[00204] Una suspensión de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo en etanol se calentó a 60°C. Se añadió gota a gota hidrato de hidracina durante un mínimo de 30 min a 60°C. La solución resultante se mantuvo a 60°C hasta la finalización de la reacción, generalmente 15-18hs. La mezcla de reacción se enfrió con agua. El etanol se quitó por destilación a aproximadamente 5 volúmenes. El producto se aisló por filtrado, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío. El rendimiento fue de 88-95%.

ciii) 5-bromo-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida

[00205] Una solución de 5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-amina y diisopropiletilamina en 10 volúmenes de una mezcla de 9:1 de acetonitrilo:DMF se enfrió a -10°C. Se añadió gota a gota cloruro de 5-bromovaleril durante un mínimo de 3 horas a -10°C. La solución resultante se mantuvo a -10°C hasta la finalización de la reacción, generalmente 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con agua. El producto se aisló por filtrado, se lavó con agua, TBME y se secó por succión. La pasta de producto húmeda se purificó por remezclado en TBME a 35°C por un mínimo de 2 horas. El rendimiento fue de 70-80%.

civ) 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida

[00206] El bromopirazol se mezcla con K_2CO_3 y KI en 10 volúmenes de acetona a temperatura ambiente y se añade N-acetilhomopiperazina durante 1 hora. La mezcla de reacción se agita hasta que finaliza la reacción. La mezcla se filtra, eliminando los inorgánicos, se lava con acetona y se destila a 2 volúmenes. La base libre se extrae en metil THF/EtOH y se lava con NaCl y $NaHCO_3$. El solvente se reemplaza con EtOH, se determina una solución fuerte y 0,93 eq de HCl base en la base libre disponible se añade a una mezcla de acetona, etanol y agua. Se efectúa un monitoreo cuidadoso del producto cristalino con pH producto en un rendimiento general de 70% y la forma 1 deseada.

d) Cuarto enfoque

di) 5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina

[00207] La 5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina intermedia se encuentra disponible comercialmente de Sigma-Aldrich (EE.UU.), pero se puede confeccionar usando el siguiente procedimiento general:

Síntesis de Aril β -cetonitrilo

[00208] A una solución de un éster aromático (6,5 mmol) en tolueno seco (6 mL), bajo N_2 , se añadió cuidadosamente NaH (dispersión del 50-60% en aceite mineral, 624 mg, 13 mmol). La mezcla se calentó a $80^\circ C$ y luego se añadió gota a gota CH_3CN seco (1,6 mL, 30,8 mmol). La reacción se calentó durante 18 horas y generalmente el producto precipita de la mezcla de reacción como sal. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró y luego se disolvió con agua. La solución se acidificó con una solución de 2N HCl y al alcanzar un pH de entre 2-4, el producto se precipita y se filtra. Si no ocurrió la precipitación, el producto se extrajo con DCM. Luego de una etapa acuosa, los productos normalmente eran lo suficientemente puros para usarlos en el siguiente paso sin purificaciones posteriores. El rendimiento aislado fue normalmente de 40-80%.

Síntesis de aril aminopirazol

[00209] A una solución de β -cetonitrilo (7,5 mmol) en EtOH absoluto (15 mL), se añadió monohidrato de hidracina (0,44 mL, 9,0 mmol) y la reacción se

calentó a reflujo durante 18 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 20 mL de DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró para proporcionar un producto bruto que se purificó por columna de SiO_2 o por precipitación de Et_2O . Por ejemplo, el derivado de 2-metoxi se purificó por cromatografía en SiO_2 , eluyendo con un gradiente de DCM/MeOH (de 100% DCM a 90/10 DCM/MeOH); el derivado de 3-metoxi se trituró con Et_2O . Los rendimientos fueron generalmente de 65-90%.

dii) Ácido 5-Bromo-pentanoico [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida

[00210] A una solución de cloruro 5-bromovalerilo (2,1 mL, 15,7 mmol) en dimetilacetamida seca (DMA) (35 mL) se enfrió a -10°C (baño de hielo/agua) bajo N_2 ; una solución de 5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (3,0 g, 15,7 mmol) y diisopropiletilamina (2,74 mL, 15,7 mmol) en DMA seco (15 mL) se añadió durante 30 min. Luego de dos horas a -10°C , LCMS muestra la finalización de la reacción (también se detectó la acilación en el anillo de pirazol). La reacción se enfrió por agregado de H_2O (ca. 50 mL) y el precipitado blanco espeso formado luego del agregado de agua se recupera por filtrado. Cuando se permite que la reacción alcance la temperatura ambiente antes del enfriado, un intercambio posible de Br con Cl produce problemas de reactividad en los pasos subsiguientes. El lavado con Et_2O (3 X 10 mL) quita en forma eficiente el subproducto (acilación en el anillo de pirazol). Se obtuvieron 4,68 g del compuesto del título como un polvo blanco (13,3 mmol, rendimiento 85%). $\text{Mp} = 49,5-151,5^\circ\text{C}$.

diii) [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico

[00211] La [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-bromo-pentanoico (1,5 g, 4,26 mmol) se disolvió en DMF (15 mL), y se añadió yoduro de sodio (0,64 g, 4,26 mmol) seguido por N-acetilhomopiperazina (0,56 mL, 4,26 mmol) y diisopropiletilamina (0,74 mL, 4,26 mmol). La reacción se agitó bajo N_2 a 50°C por 18 horas. Finalizada la reacción (según en monitoreo por LC-MS), el solvente se quitó bajo presión reducida y el residuo oleoso resultante se disolvió en DCM (20 mL), se lavó con Na_2CO_3 sat. (2 X 20 mL) y NaCl sat. (2 X 20 mL) y

se secó sobre Na_2SO_4 . Luego de la eliminación del solvente, se obtuvieron 1,7 g de producto crudo como un aceite espeso. El producto se purificó por cromatografía en SiO_2 (10 g cartucho flash SI II de IST) empleando DCM y DCM:MeOH 9:1 para rendir 0.92 g de producto puro y 0.52 g de producto menos puro. Una segunda purificación de las fracciones impuras usando un cartucho de SiO_2 de 5 g se llevó a cabo usando el mismo eluyente. En general, se obtuvieron 1,09 g de [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico (2,64 mmol, rendimiento 62%) como un aceite amarillo espeso. MS (ES⁺): 414,26 (M+H)⁺.

div) [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de clorhidrato de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico

[00212] [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico (1,05 g, 2,54 mmol) se disolvió en una cantidad de DCM (5 mL) y se enfrió a 0°C. HCl (2.0 M in Et_2O , 1.4 mL, 2.89 mmol) se agregó y la mezcla se agitó hasta la completa precipitación de la sal (aproximadamente 10 min.). El sólido se filtró, lavó varias veces con Et_2O y se secó en un desecador para rendir 1,09 g de la sal clorhídrica (2,42 mmol, rendimiento 95%). No se determinó el punto de fusión debido a la extrema higroscopía de la muestra. MS (ES⁺): 414,26 (M+H)⁺.

e) Quinto enfoque

ei) 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-pentamida

[00213] A un reactor cilíndrico en camisa de 3 L equipado con agitador de nitrógeno inerte, cabezal condensador/de destilación y control de temperatura, se añadieron [5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]amida de ácido 5-bromo-pentanoico (0,15 kg, 0,426 mmol), carbonato de potasio (0,059 kg, 0,426 mol), yoduro de potasio (0,071 kg, 0,426 mol), y acetona (1,18 kg, 1,5 L (a 20°C) para formar una mezcla blanca. La mezcla se agitó (235 rpm) a 25-30°C por un mínimo de 15 min. Se añadió N-acetilhomopiperazina (0,062 kg, 0,057 L, 0,434 mol) a través del embudo de agregado al reactor durante un mínimo de 45 min., manteniendo la temperatura en el rango de 25-30°C. El embudo de agregado se enjuagó con 0,05

L de acetona. Persistió una mezcla blanca. La mezcla se agitó (235 rpm) en el rango de 25-30°C por un mínimo de 16 h, formando una mezcla blanca/amarilla. El avance de la reacción se monitoreó por HPLC y se consideró finalizada cuando hubo $\leq 2\%$ del material de inicio (bromopirazol) y $\leq 2\%$ del iodopirazol presente.

[00214] Los contenidos del reactor se enfriaron a 5-15°C durante un mínimo de 15 min con agitación (295 rpm) para formar una mezcla blanca/amarilla que se agitó durante un mínimo de 1 h. Para eliminar los inorgánicos la mezcla se filtró en un embudo de Buchner con filtro de papel usando una aspiradora hogareña por 1,5 min. La pasta se lavó dos veces con acetona (total de 0,24 kg, 0,30 L) a 5-15°C. El lavado se combinó con el líquido madre del filtrado anterior y se usó para enjuagar el reactor. El filtrado se concentró a un volumen de aproximadamente 0,45 L para formar una solución clara.

eii) Trabajo acuoso

[00215] A un reactor conteniendo el material del paso i, se añadieron 1,5 L de la solución homogénea hecha fresco de metil THF (1,22 kg, 1,42 L) y etanol (0,059 kg, 0,075 L) a 25°C, formando una solución brumosa. A éste, se añadieron 0,45 L de una solución de cloruro de sodio al 5% (0,022 kg) en agua (0,43 L) a 25°C. La mezcla resultante se calentó con agitación a 30-35°C durante un mínimo de 15 min., formando una solución bifásica clara. La agitación se detuvo para permitir que las capas se asentaran, estando el producto en la capa superior. Las capas se separaron, manteniendo cualquier emulsión en la capa orgánica superior. La capa orgánica superior se retuvo. Se usó una solución homogénea de bicarbonato de sodio al 5% (0,03 kg) en agua (0,57 L) a 25°C para lavar la capa orgánica, agitándola durante un mínimo de 5 min., a 10-15°C. La agitación se detuvo para permitir que se aseraran las capas, estando el producto en la capa superior. Las capas se separaron, manteniendo cualquier emulsión en la capa orgánica superior. La capa orgánica superior se retuvo y se concentró a un volumen de 0,35 L, formando una solución brumosa. La mezcla se aclaró con etanol para quitar el agua residual.

eiii) 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[4-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-pentamida HCl

[00216] A un reactor que contiene el material del paso *ii*, se añadió 0,47 kg (0,60 L) de acetona. La mezcla resultante se calentó con agitación a 25-30°C durante un mínimo de 10 min., formando una solución brumosa. Los contenidos del reactor se clarificaron por medio de una almohadilla de polipropileno dentro de un frasco de succión con una tara de 2 L usando vacío, manteniendo los contenidos del reactor a 25-30°C. La succión se mantuvo hasta que se detuvo el filtrado. El reactor y la almohadilla de filtro se enjuagaron con acetona (0,05 L) a 20-25°C. El filtrado del frasco de succión se transfirió al reactor y se enjuagó usando acetona (0,05 L). A una solución de HCl al 5% (0,0042 kg; 0,036 L) en acetona (0,174 L) y se preparó una solución de alcohol (0,0174 de etanol acetona (91:9) v/v) y se agitó hasta lograr homogeneidad a 10°C. Se añadieron al reactor 0,05 L de agua para formar una solución clara. Se añadió un tercio de la solución de HCl al 5% al reactor durante un mínimo de 20 min., manteniendo la temperatura en el rango de los 20-25°C. Luego se añadió un segundo tercio de la solución de HCl al 5% (0,076 L) al reactor durante un mínimo de 20 min., manteniendo la temperatura en el rango de los 20-25°C. El contenido del reactor se germinó con 75 mg de 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-pentanamida HCl (por ej., Forma 1), seguido del agregado del último tercio de la solución de HCl al 5% (0,076 L) al reactor durante un mínimo de 20 min., manteniendo la temperatura en el rango de los 20-25°C. Luego se añadió otra solución de HCl al 5%, 0,08 equiv. (0,023 L) al reactor durante un mínimo de 30 min., manteniendo la temperatura en el rango de los 20-25°C. Se llevó a cabo un monitoreo cuidadoso del pH a fin de alcanzar el rango de pH deseado de 5,2-5,8.

[00217] La mezcla se agitó a 20-25°C durante un mínimo de una hora, formando una suspensión delgada. Se añadió acetona (0,6 L) durante un mínimo de 60 min., manteniendo la temperatura en el rango de los 20-25°C. La mezcla se agitó a 20-25°C durante un mínimo de 60 min. Se añadió acetona (1,5 L) al reactor durante un mínimo de 3 horas, manteniendo la temperatura en el rango de los 20-25°C, formando una suspensión espesa. La mezcla luego se agitó a 20-25°C durante un mínimo de 12 h. La cristalización se consideró finalizada cuando hubo del $\leq 20\%$ producto presente en el líquido madre.

[00218] Luego, la mezcla se filtró en un embudo de Buchner (almohadilla de polipropileno) usando una aspiradora hogareña. Una solución de agua (0,009 L), acetona (0,23 L) y 0,06 L de alcohol (etanol:acetona (91:9) v/v) se agitó hasta lograr homogeneidad (20% de etanol, 3% de agua, 77% de acetona en general). Esta solución se usó para lavar dos veces la pasta filtrada (0,15 L x 2). Una solución de agua (0,009 L), acetona (0,171 L) y 0,12 L de alcohol (etanol:acetona (91:9) v/v) se agitó hasta lograr homogeneidad (40% de etanol, 3% de agua, 57% de acetona en general). Esta solución se usó para la pasta filtrada (0,30 L). La pasta húmeda se sometió a succión bajo nitrógeno usando una aspiradora hogareña y se mantuvo durante 30 min. después de finalizado el goteo. La pureza se verificó mediante HPLC y se llevó a cabo un lavado adicional si las impurezas totales no se encontraban en $\leq 2\%$. El producto se secó por horno en un horno de vacío con purga de nitrógeno a 38-45°C, manteniendo el vacío a 20 torr por un mínimo de 12 h hasta que se obtuvo una pérdida en el secado inferior al 1%. Luego del secado, se obtuvieron 0,119 kg del compuesto de título en una proporción del 62% (67% ajustado para las alícuotas quitadas durante el proceso, 60% cuando se corrigió para potencia o pureza). Punto de fusión= 185°C; forma de cristal = 1 forma; tamaño de la partícula = D90 < 89,4 μm , D50 < 19,2 μm .

f) Sal de clorhidrato de la [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico

[00219] El presente Ejemplo describe la preparación de la forma de sal de clorhidrato de la [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico. La forma de la sal clorhídrica adoptó una forma sólida de inmediato. De hecho, se observaron cuatro formas cristalinas diferentes (es decir, polimorfos) para la forma de la sal del ácido clorhídrico (vea abajo).

<u>Conteo de iones usados</u>	<u>Sólido obtenido</u>	<u>Inicio de la fusión</u>	<u>Higroscopicidad</u>
Ácido hidrocloreídrico	Sólido cristalino	185°C 165°C 125 °C 125°C Tres pico: aprox. 100 aprox. 180; y aprox. 200 °C	No Algo Sí ? Sí

[00220] Se recogieron datos del escaneo por calorimétrico diferencial de barrido para cada forma sólida obtenidas usando DSC (instrumento TA, modelo Q1000) bajo los siguientes parámetros. gas de purga 50 mL/mín (N₂); rango de escaneo de 40 a 200°C, rango de escaneo 10°C/mín. Se recogieron datos del análisis termogravimétrico usando instrumentos TGA (Mettler Toledo, modelo TGA/SDTA 851e) bajo los siguientes parámetros: gas de purga 40 ml/mín (N₂); rango de escaneo de 30 a 250°C, rango de escaneo 10°C/mín. Se obtuvieron datos de rayo X usando difractómetro de polvo con rayos X (Bruker-axs, modelo D8 avanzado) con los siguientes parámetros: tensión 40 kV, corriente 40,0 mA, rango de escaneo (2D) 5 a 30°, tamaño del paso de escaneo 0.01°, tiempo total de escaneo 33 minutos, detector VANTEC, y hendidura anti-difracción de 1 mm. Las Figuras 1-7 muestran la caracterización de datos para las formas de sal de clorhidrato.

[00221] La sal de clorhidrato era polimórfica, adoptando formas cristalinas que exhiben endotermas DSC a 119°C (Forma III), 127°C (Forma IV), 167°C (Forma II) y 186°C (Forma I). Otra forma, potencialmente un solvato de etanol, mostró múltiples endotermas, que correspondientes a 1) temperatura de evaporación de solvente a aproximadamente 100°C. 2) Forma I a aproximadamente 183°C y 3) posiblemente otro polimorfo a aproximadamente 200°C. La Tabla de Formas de Cristales de abajo ilustra ciertas características de las formas de cristales de la sal de clorhidrato observada:

Tabla de formas de cristales

Forma de cristal I	Forma de cristal II	Forma de cristal III	Forma de cristal IV	Forma de cristal V
Mono-clorhidrato (HCl 8%)				
Fusión: 180-186 °C	Fusión: 165 °C	Fusión: 125 °C	Fusión: 125 °C	Tres picos: Aprox. 100°C Aprox. 180°C Aprox. 200°C
No higroscópico (vea la Figura 4)	Algo higroscópico (5% agua a RH 50%; vea la Figura 10)	Higroscópico (10% agua a RH 50%; vea la Figura 11)	No comprobado	Higroscópico (7% agua a RH 50%; vea la Figura 12)

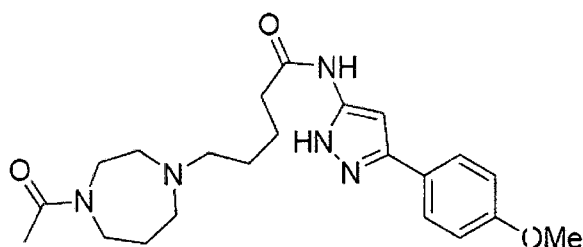
[00222] De las diversas formas de clorhidrato observadas, sólo la Forma I (186°C) es relativamente o higroscópica, obteniendo aproximadamente 5% de humedad cuando se la equilibra a una HR menor o igual al 70%. A una HR del 70-100%, la Forma I obtiene, por lo menos, aproximadamente 12% de humedad, pero la pierde sin una significativa histéresis a HR decrecientes. No se observó evidencia de un hidrato clorhídrico.

[00223] Se formaron mayores niveles de sal de clorhidrato, dependiendo de la cantidad de ácido clorhídrico presente en la solución durante la reacción de cristalización. La conversión de mayores niveles de sal de clorhidrato a sal mono-clorhidrato se puede lograr mediante el ajuste del pH de la solución a aproximadamente un pH de 4-5. Sin embargo, ajustes mayores puede llevar a la formación de sales inorgánicas. En algunas realizaciones, se producen formas de sal mono-clorhidrato pura sin equivalencia de clorhidrato y mezcla de pH de <0.95 eq. (por ej., 0,93) y pH .5, respectivamente (vea, por ejemplo, las Figuras 8-11).

g) Caracterización de ciertas formas de cristales de la sal de clorhidrato

[0001] El presente ejemplo describe la caracterización de dos formas de cristales sorprendentemente no higroscópicos Formas I y II, según se describen

arriba) de la sal de clorhidrato del ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida:



[0002] Ambas formas son considerablemente solubles en agua. El punto de fusión de la Forma I es 185°C (más o menos 2 grados); el punto de fusión de la Forma II es 166°C (más o menos 2 grados).

[0003] La Forma I toma humedad a una humedad relativa (HR) de aproximadamente 50% y absorbe hasta proximadamente 2% de agua eventualmente (90% de HR) y pierde el agua cuando disminuye la HR (<50%). La Forma I también muestra picos de rayos X característicos de 2θ de 15,3° y 21,9°, más o menos aproximadamente 0,3° dependiendo de la máquina y del método de medición utilizado.

[0004] La Forma II toma humedad a una humedad relativa (HR) de aproximadamente 20% y absorbe hasta 7% de agua eventualmente (90% de HR) y mantiene el 2% a baja HR (0%). La Forma II también muestra picos de rayos X característicos de 2θ de 20,2° y 24,9°, más o menos aproximadamente 0,3° dependiendo de la máquina y del método de medición utilizado. Se recogieron datos del escaneo por calorimétrico diferencial de barrido para cada forma sólida lograda usando un DSC (instrumentos TA, modelo Q1000), bajo los siguientes parámetros: gas de purga 50 mL/mín (N₂); rango de escaneo de 40 a 200°C, rango de escaneo 10°C/mín.

[0005] Se recogieron datos del análisis termogravimétrico usando instrumentos TGA (Mettler Toledo, modelo TGA/SDTA 851e) bajo los siguientes parámetros: gas de purga 40 mL/mín (N₂); rango de escaneo de 30 a 250°C, rango de escaneo 10°C/mín.

[0006] Se obtuvieron datos de rayo X usando difractómetro de polvo con rayos X (Bruker-axs, modelo D8 avanzado) con los siguientes parámetros: tensión 40 kV, corriente 40,0 mA, rango de escaneo (2θ) 3,7 a 30°, tamaño del paso de escaneo 0.01 °, tiempo total de escaneo 33 minutos, detector VANTEC, y hendidura anti-difracción de 1mm.

[0007] La sorción dinámica de vapor (DVS) se efectuó a 26° C.

[0008] Resultados de los estudios térmicos en las Formas I y II de los cristales tal como se muestran en las Figuras 12-19.

h) Preparación de la forma I del cristal de la sal de clorhidrato de la [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida del ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico.

El presente Ejemplo describe la preparación de la forma I de cristal de la sal de clorhidrato de la [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico.

[0009] Primer procedimiento: Se disolvieron 611,7 mg de la forma base libre del ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida en 1,97 mL de acetona a 35 °C. Se preparó una solución de HCl al 5% en acetona-agua por dilución de 37,5% ac. de HCl usando acetona. Se añadieron lentamente 0,6 mL de HCl al 5%. Se añadieron lentamente 1,2 mL de EtOH ASDQ (100:10 etanol:metanol). En poco minutos, la solución se tornó lechosa; se llevó a cabo la agitación por alrededor de 5 minutos. Se añadieron lentamente 0,25 mL de HCl al 5%. Después de 5 minutos, se añadieron lentamente 0,25 mL de HCl al 5%. Después de 5 minutos, se añadieron lentamente 0,087 mL de HCl al 5%. La mezcla se calentó a aproximadamente 40-50°C. La mezcla se dejó a temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche. Los cristales se filtraron y lavaron con 2 ml de acetona y se secaron a 45°C por aproximadamente 7 horas. Se recuperaron 505 mg de sólidos.

[0010] Segundo procedimiento: Se disolvieron 377 mg de la forma base libre [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico en 1,2 mL de acetona a 35°C. Se añadieron lentamente 0,754 mL de etanol ASDQ (100:10 etanol:metanol). Se preparó una solución de HCl al 5% en acetona-agua por dilución de 37,5% ac. HCL usando acetona. Se añadieron

lentamente 0,18 mL de la solución de HCl diluida. Se añadió un germen de la forma I del cristal de la sal de clorhidrato [5-(4-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico. Se añadieron lentamente 0,18 mL de la solución de HCl diluida. Aproximadamente dos minutos después, se añadieron lentamente 0,18 mL de la solución de HCl diluida. Aproximadamente dos minutos después, se añadieron lentamente otros 0,18 mL de la solución de HCl diluida. La mezcla se calentó a aproximadamente 40-50°C y luego se dejó a temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche. Los cristales se filtraron y lavaron con 1,5 ml de acetona y se secaron a 45°C por aproximadamente 6 horas.

Ejemplo 5

Ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico [5-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida

a) 3-(3-Bromo-fenil)-3-cloro-acrilonitrilo

[00224] A 30,9 mL de DMF seco (400 mmol) enfriado a 0°C, se añadieron gota a gota 18,3 mL de POCl₃ (200 mmol) de modo que la temperatura siempre estuvo debajo de los 10°C. A la mezcla, se añadieron 19,9 g (100 mmol) de 1-(3-bromofenil)etanona gota a gota y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente.

[00225] Cuando finalizó la adición, la reacción se agitó por otros 30 minutos y luego se añadieron 2,7 g (40 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina y la reacción se calentó a 50°C. Luego se quitó el calor y se añadieron de a poco otros 2,7 g (40 mmol) de hidrocloreuro de hidroxilamina (de modo que la temperatura nunca superara los 120°C). Luego de la última adición, la reacción se dejó en agitación hasta que la temperatura de la mezcla espontáneamente descendió a 25°C. Luego se añadió agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con dietil éter. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida.

[00226] El producto bruto se usó para el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

C₉H₅BrClN

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆): 7,03 (s, 1H), 7,44-7,54 m, 1H), 7,72-7,84 (m, 2H),

8,00 (br s, 1H)

Proporción 68%

b) 5-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00227] A una solución de 3-(3-bromo-fenil)-3-cloro-acrilonitrilo (10 mmol), en EtOH absoluto (20 mL) se añadió monohidrato de hidracina (1 mL, 20 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O, permitiendo la recuperación de 1,8 g del compuesto del título como producto puro (proporción 54%).

C₉H₈BrN₃

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆): 4,58, 5,03 (1H, 2 picos tautoméricos), 5,64, 5,84 (1H, 2 picos tautoméricos), 7,28 (1H, s), 7,35 (1H, s), 7,53-7,65 (1H, m), 7,77 (1H, s), 11,56, 11,97 (1H, 2 picos tautoméricos).

c) [5-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico

[00228] A una solución de clorhidrato de 5-bromo-valeril (500 µL, 3,74 mmol) en 5 mL de DMA, enfriada a 0°C, se añadió una solución de 5-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (890 mg, 3,74 mmol) en 3 mL de DMA ya la reacción se dejó en agitación por 1h a 0°C. Completada la reacción, ésta se diluyó con 5mL y el producto se extrajo con 20 mL de DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto oleoso y húmedo de DMA se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores asumiendo una proporción del 100%.

[00229] A una solución de ácido 5-bromo-pentanoico [5-(3-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il]-amida (aproximadamente 3,74 mmol) en 10 mL de DMF, se añadieron Na₂CO₃ 1,23g, 7,48 mmol), piperidina (738 µL, 7,48 mmol), y NaI (561 mg, 3,74 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C por 5 horas. Cuando terminó la reacción, el solvente se quitó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó en columna de SiO₂ (10 g) con elusión de gradiente de 100% DCM a DCM-NH₃

(solución de 2N MeOH) 95:5 para lograr el compuesto del título (1,2 g, proporción de 79%).



Masa (calculada) [405]; (encontrada) $[\text{M}+\text{H}^+]=405-407$

LC Rt=2,48, 100% (método 10 minutos)

^1H -RMN (400 MHz, dmso- d_6): 1.24-1.70 (10H, m), 2.06-2.41 (6H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 6.96 (1H, s), 7.29-7.45 (1H, m), 7.46-7.57 (1H, m), 7.63-7.83 (1H, m), 7.94 (1H, s), 10.43 (1H, s), 12.89 (1H, s).

Ejemplo 6

[5-(-5-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico

a) Éster metílico del ácido 1-Triisopropilsilanil-1H-indol-5-carboxílico

[00230] A una solución de 1g de metil indol-5-carboxilato (5,7 mmol) en 10 mL de DMF seco se añadieron 273 mg de NaH (dispersión de aceite mineral 50-60%, 5,7 mmol y la mezcla se enfrió a 0°C. se añadió triisopropilclorosilano (1,06 g, 5,7mmol) por gotas y luego de 1 hora LC-EM mostró la completa conversión del material de inicio al producto del título. La mezcla se diluyó con 30 mL de DCm y se lavó con Na_2CO_3 saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El bruto se purificó en columna de SiO_2 eluyendo con *n*-hexano. Se obtuvo el título del compuesto (500 mg, proporción del 26%).



Masa (calculada) [331]; (encontrada) $[\text{M}+\text{H}^+]=332$

LC Rt=3,39, 100% (método de 5 minutos)

^1H -NMR: (dmso- d_6): 1,06 (d, 18H, $J=7,52$), 1,75 (quin, 3H, $J=7,52$), 6,75 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,25 (s, 1H).

b) 3-Oxo-3--(1-triisopropilsilanil-1H-indol-5-il)-propionitrilo

[00231] A una solución de 393 μL de CH_3CN anhidro (7,5 mmol) en 6 mL e tolueno seco enfriado a -78°C, se añadieron por gotas 5,35 mL de butilitio en solución de hexano (1,6 N). La mezcla se dejó bajo agitación a -78°C durante 20

minutos y luego se añadió una solución de 500 mg de éster metílico del ácido 1-triisopropilsilil-1H-indol-5-carboxílico (1,5 mmol) en 2 mL de tolueno seco y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Finalizada la reacción luego de aproximadamente 20 minutos la mezcla se enfrió a 0°C y se añadió 2N HCl a pH 2. La fase orgánica se separó, secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida, logrando 490 mg del producto del título que se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores.

(proporción = 96%).



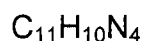
Masa (calculada) [340]; (encontrada) [M+H⁺]=341 [M-H⁺]=339

LC Rt=3,10, 89% (método de 5 minutos)

¹H-NMR: (dmso-d₆): 1,06 (18H,d, J=7,52), 1,76 (3H,quin, J=7,52), 4,76 (1H, d), 7,78-7,81 (1H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,60-7,73 (2H, m), 8,25 (s, 1H).

c) 5-(1H-indol-5-il)-2H-pirazol-3-ilamina

[00232] A una solución de 3-Oxo-3-(1-triisopropilsilil-1H-indol-5-il)-propionitrilo (490 mg, 1,44 mmol) en 15 mL de EtOH absoluto, se añadieron 720 µL de monohidrato de hidrazina (14,4 mmol) y la reacción se sometió a reflujo por 18 horas. LC-EM mostró la completa conversión del aminopirazol y también la desprotección del sililo. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó con columna de SiO₂ (gradiente de elución de 100% DCM a DCM:MeOH 9:1) para lograr los compuestos del título (120 mg, proporción: 41%)



Masa (estimada) [198]; (hallada) [M+H⁺]=199 LC Rt = 0,84, 100% (método 3 min.)

d) [5-(-5-bromo-fenil)-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico

[00233] A una solución de clorhidrato de 5-bromovaleril (80 µL, 0,60 mmol) en DMA (1 mL) enfriado a 0°C se añadió una solución de 5-(1H-Indol-5-il)-2H-pirazol-3-ilamina (120 mg, 0,60 mmol) y diisopropiletilamina (104 µL, 1,20 mmol) en DMA (2 mL). La reacción se dejó en agitación por 1 hora a 0°C y luego se añadieron piperidina (119 µL, 1,20 mmol) y NaI (90 mg, 0,60 mmol) y la mezcla se

calentó a 60°C por 5 horas, cuando LC-EM mostró la completa conversión del bromo-intermedio y el solvente se quitó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se lavó con una solución Na₂CO₃ saturada con agua. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC prep.

Proporción 22%

C₂₁H₂₇N₅O

Masa (calculada) [365]; (encontrada) [M+H⁺] =366

LC Rt=1,49, 100% (método 10 minutos)

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 1,47-1,91(10H, m), 2,4-2,56 (2H,m), 2,80-3,01(2H,m), 3,07-3,17 (2H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 6,48-6,51 (1H,m), 6,76 (1H,s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,86 (1H,s), 8,28 (1H, s, HCOOH)

Ejemplo 7

(5-piridin-3-il-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico

a) 3-Oxo-3-piridin-3-il-propionitrilo

[00234] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1).

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 9,07 (1H, d), 8,81 (2H, dd), 8,26 (1H, dt), 7,59 (1H, dd), 4,79 (2H, s).

b) 5-piridin-3-il-2H-pirazol-3-ilamina

[00235] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2).

[00236] El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (5 g) con una elusión por gradiente de 100% DCM a DCM-NH₃ (solución 2N MeOH) 95:5. Se obtuvo (371 mg, proporción del 68%) el producto del título.

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 8,82 (1H, d), 8,41 (2H, dd), 7,98 (1H, dt), 7,37 (1H, dd), 5,82 (2H, s).

c) (5-tiofen-2-il-1H-pirazol-3il)-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-pentanoico

[00237] El producto se preparó de acuerdo al método sintético general para la síntesis de un tubo de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino-alcanoico. El producto bruto se purificó con columna de SiO₂ (5 g) con elusión por gradiente de 100% DCM a DCM-NH₃ (solución 2N MeOH) 95:5.

[00238] El bruto se purificó posteriormente por HPLC preparativo para proporcionar 772 mg de producto puro (proporción de 25%).

C₂₀H₂₈N₆O₂

Masa (calculada) [384]; (encontrada) [M+H⁺] =385

LC Rt=1,91, 100% (método de 10 minutos)

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 8,89 (1H, d), 8,49 (1H, dd), 8,12 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 6,81 (1H, anc); 3,60 (1H, m); 3,55 (3H, m); 2,72 (3H, m); 2,63 (1H, m); 2,55 (2H, m); 2,43 (2H, m), 2,07 (3H, s), 1,90 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,70 (m, 2H), 1,57 (2H, m).

Ejemplo 8

[5-(4-bromo-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico

a) 3-(4-metoxil-fenil)-2-metil-3-oxo-propionitrilo

[00239] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1).

[00240] El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (10 g) con una elusión por gradiente de 100% Hexano a Hexano-AcOEt 7:3. para proporcionar 1,43 g de producto puro (proporción 31%).

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 7,97 (2H, d), 6,98 (1H, d), 4,31 (1H, q, J = 7,3 Hz), 3,89 (3H, s), 1,63 (3H, d, J = 7,3 Hz).

b) 5-(4-metoxi-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-ilamina

[00241] El producto se preparó de acuerdo con el procedimiento general

111
417

para la síntesis de aminopirazol (ruta A2).

[00242] El producto crudo se purificó mediante columna de SiO₂ (10 g) con una elución por gradiente de 100% DCM a DCM-MeOH 8:2. Se obtuvo 1,0 g de producto puro (proporción 65%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,37 (2H, d), 6,97 (2H, d), 3,84 (3H, s), 2,03 (3H, s).

c) [5-(4-bromo-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico

[00243] El producto se preparó de acuerdo al método sintético general para la síntesis de un tubo del ácido ω-amino-alcanoico (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas. El producto bruto se purificó con columna de SiO₂ (2 g) con elución por gradiente de 100% DCM a DCM-NH₃ (solución 2N MeOH) 95:5.

[00244] El producto bruto obtenido luego se purificó nuevamente por HPLC prep para proporcionar 54 de producto puro (proporción de 7%).

C₂₁H₃₀N₄O₂

Masa (calculada) [370]; (encontrada) [M+H⁺] =371

LC Rt=1,61, 100% (método 10 minutos)

¹H-RMN (400 MHz, dmsó-d₆): 9,57 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,02 (2H, d), 3,78 (3H, s), 2,41 (4H, anc), 2,37 (2H, m), 2,29 (2H, t), 1,91 (3H, s), 1,57 (2H, m), 1,50 (6H, m), 1,38 (2H, m).

Ejemplo 9

[5-furan-2-il-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico

[00245] El producto se preparó de acuerdo con el método sintético general para la síntesis en tubo de ácido ω-amino-alcanoico (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas. El producto bruto se purificó por HPLC prep (proporción 15%).

C₁₇H₂₄N₄O₂

Masa (calculada) [316]; (encontrada) [M+H⁺] =317

LC Rt=1,53, 100% (método 10 minutos)

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 8,48 (1H, s), 7,56 (1H, s), 6,70 (1H, s), 6,66 (1H,

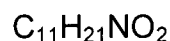
s), 6,52 (1H, m), 5,49 (1H, s), 4,88 (1H, s), 3,10 (2H, m), 2,48 (2H, m), 1,77 (10, m).

Ejemplo 10

N-[5-(4-Metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-piperidina-1-il-butiramida

a) Éster etílico del ácido 4-piperidín-1-il-butírico

[00246] A una solución de piperidina (5,4 g, 65 mmol) en tolueno (15 mL) se añadió etil 4-bromobutirato (3,8 mL, 26 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 10 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido blanco presente (bromuro de piperidio) se filtró y lavó con éter. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto del título que se usó en el siguiente paso sin purificaciones posteriores.



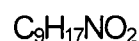
Masa (estimada) [199]; (hallada) $[M+H^+]$

=200 LC Rt = 0,2, 100% (método 5 min.)

^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4): 1,22-1,25 (3H, m), 1,46-1,47 (2H, m), 1,57-1,63 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,30-2,35 (4H, m), 2,42 (4H, m, anc), 4,08-4,14 (2H, m).

b) Ácido 4-piperidín-1-il-butírico

[00247] A una suspensión de éster etílico el ácido 4-piperidín-1-il-butírico del paso anterior (aprox. 25 mmol) en 15 mL de agua, se añadió NaOH (1,4 g, 25 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 16 horas. Luego se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, la solución se acidificó a 0°C con HCl 6N y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOH y se filtró el cloruro de sodio cuyo precipitado se filtró. La evaporación del solvente bajo presión reducida logró 2,8 g del compuesto del título como un sólido blanco en una proporción general del 58% de los pasos a) y b).



Masa (calculada) [171]; (encontrada) $[M+H^+] = 172$

LC Rt = 0,23, 100% (método de 5 min.)

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆): 1,44-1,51 (2H, m); 1,64-1,80 (6H, m); 2,22-2,25 (2H, m); 2,75-2,78 (2H, m, anc); 2,91-2,94 (2H, m, anc); 3.30-3.40 (2H, m).

c) *N*-[5-(4-Metoxi-fenil)-2*H*-pirazol-3-il]-4-piperidina-1-il-butiramida

[00248] A una suspensión de ácido 4-piperidina-1-il-butírico (1,32 g, 7,93 mmol) en 12,2-dicloroetano (2 mL), se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (1,2 g, 7,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora (cuando se activó por completo el aminoácido se observa generalmente una disolución de la suspensión). Luego se añadió 3-amino-5-(4-metoxifenil)pirazol (1 g, 5,29 mmol) y la reacción se agito por otras 10 horas. Finalizada la reacción (según en monitoreo por LC-MS), se observó la formación de dos isómeros, y la mezcla se calentó a 50°C hasta que se observó la conversión del isómero menos estable al compuesto del título (según el monitoreo por LC-MS). El solvente se lavó con una solución de Na₂CO₃ sat., se extrajo y se eliminó bajo presión reducida. El producto bruto se cristalizó del acetonitrilo para proporcionar 1m2 g del compuesto del título (Proporción: 70%).

C₁₈H₂₆N₄O₂

Masa (calculada) [342]; (hallada) [M+H⁺] =343 LC Rt = 1,54, 100% (método 10 min.)

¹H-RMN (400 MHz, dmso-d₆): 1,34-1,40 (1H, m); 1,52-1,55 (1H, m); 1,62-1,75 (6H, m); 1,94-1,98 (2H, m); 2,37-2,40 (2H, m); 2,81-2,88 (2H, m); 2,97-3,03 (2H, m); 3,39-3,42 (2H, m); 3,77 (3H, s); 6,77 (1H, s); 6,98 (2H, d, *J*= 8,8 Hz); 7,61 (2H, d, *J*= 8,8 Hz); 10,47 (1H, s), 12,66 (1H, s).

Ejemplo 11

N-[5-(3-Metoxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-4-morfolín-4-il-butiramida

a) 3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00249] A una solución comercialmente disponible de éster etílico del ácido 3-metoxi-benzoico (3,2 g, 18 mmol) en tolueno seco (25 mL), bajo N₂, se añadió cuidadosamente NaH (50-60% de dispersión en aceite mineral, 1,44 g, 36 mmol). La mezcla se calentó a 90°C y luego se añadió CH₃CN anhidro por goteo (4,45 mL, 85,2 mmol). La reacción se calentó por 18 horas y el producto precipitó de la

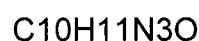
mezcla de reacción como sal Na. Se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró y se lavó con éter, luego se volvió a disolver en agua y la solución se acidificó con una solución de 2N HCl a pH 3 cuando se observó la precipitación del compuesto del título. EL filtrado del sólido de la solución acuosa logró 1,57 g del producto del título (proporción del 50%).



Masa (estimada) [175]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+]$
=176 LC Rt = 1,69, 94% (método 5 min.)

b) 5-(3-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00250] A una solución de 3-(3-metoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo (8,96 mmol) en EtOH absoluto (20 mL) se añadió monohidrato de hidracina (0,52 mL, 15 mmol) y la reacción se calentó a reflujo por 18 horas. Luego se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se trató con éter y se filtró para proporcionar 1,4 g del producto del título (rendimiento 83%).



Masa (calculada) [189]; (encontrada) $[\text{M}+\text{H}^+] = 190$

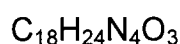
LC Rt = 1,13, 100% (método de 5 min.)

^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4): 3,82 (3H, s); 5,93 (1H, s); 6,86-6,88 (1H, m); 7,19-7,31 (3H, m).

c) N-[5-(3-Metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-4-morfolín-4-il-butiramida

[00251] Una solución de 4-bromobutirilo cloruro cloruro (0,104 mL, 0,9 mmol) en DMA seco (1 mL) se enfrió a -10°C (en baño de agua/hielo) bajo N_2 ; se añadió 5-(3-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (170 mg, 0,9 mmol) y diisopropiletilamina (0,315 mL, 1,8 mmol) en DMA seco (1 mL). Completada la conversión a 4-bromo-N-[5-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida intermedia (según el monitoreo por LC-MS), se añadió morfolina (0,079 mL, 0,9 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C por 16 horas. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se lavó con una solución

Na₂CO₃ saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por columna de SiO₂ (gradiente de acetonitrilo al 100% a MeCN/MeOH, NH₃ 90/10). Se recogieron las fracciones que contenían el compuesto del título para lograr 17 mg (proporción del 5,5%).



Masa (calculada) [344]; (encontrada) [M+H⁺] = 345

LC Rt = 1,36, 95% (método de 10 min.)

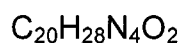
¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 1,77-1,85 (2H, m); 2,34-2,40 (8H, m); 3,59-3,62 (4H, m); 3,76 (3H, s); 6,79-6,85 (2H, m); 7,15-7,29 (3H, m).

Ejemplo 12

4-Azepan-1-il-N-[5-(3-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida

[00252] Una solución de cloruro de 4-bromobutiril (0,104 mL, 0,9 mmol) en DMA seco (1 mL) se enfrió a -10°C (en baño de agua/hielo) bajo N₂; se añadió 5-(3-metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (170 mg, 0,9 mmol) y diisopropiletilamina (0,315 mL, 1,8 mmol) en DMA seco (1 mL). Finalizada la conversión a ω-bromamida intermedia (según monitoreo por LC-MS) se añadieron 0,101 mL de acepina a la solución y la mezcla se dejó en agitación a 60°C por 16 horas.

[00253] El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se lavó con una solución Na₂CO₃ saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por columna de SiO₂ (gradiente de acetonitrilo al 100% a MeCN/MeOH, NH₃ 90/10). Se recogieron las fracciones que contenían al producto del título y se llevó a cabo una purificación posterior por HPLC preparatorio para lograr 20 mg del compuesto del título como su sal de formiato (proporción de 5,5%).



Masa (estimada) [356]; (hallada) [M+H⁺] = 357 LC Rt = 1,71, 99% (método 10 min.)

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 1,65-1,68 (4H, m); 1,80-1,90 (4H, m); 1,97-2,04 (2H, m); 2,49-2,52 (2H, m); 3,12-3,16 (2H, m); 3,24-3,30 (4H, m, anc); 3,75 (3H,

s); 6,76 (1H, s); 6.82-6,85 (1H, m); 6,13-6,15 (2H, m); 6,23-6,27 (1H, m); 8,37 (1H, s, formiato)

Ejemplo 13

4-Azepan-1-il-N-[5-(4-flúor-fenil)-2H-pirazol-3-il]-butiramida

[00254] Se preparó siguiendo el método sintético general para la síntesis de un tubo de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino-alcanoico. A partir de 5-(4-flúor-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina comercialmente disponible y siguiendo el procedimiento, se recuperaron 25 mg del compuesto del título como su sal de formiato después de purificación por HPLC preparativa (proporción del 7%).
 $C_{19}H_{25}N_4OF$

Masa (estimada) [344]; (hallada) $[M+H^+]$
=345 LC Rt = 1,69, 100% (método 10 min.)

^1H -RMN (400 MHz, MeOH- d_4): 1,66-1,69 (4H, m); 1,80-1,90 (4H, m, anc); 1,97-2,05 (2H, m); 2,52-2,54 (2H, m); 3,12-3,18 (2H, m); 3,25-3,30 (4H, m, anc); 6,67 (1H, s, anc); 7,08-7,12 (2H, m); 7,59-7,63 (2H, m); 8,43 (1H, s, formiato)

Ejemplo 14

N-[5-(6-Metil-piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]-4-piperidina-1-il-butiramida

a) 3-(6-metil-piridin-3-il)-3-oxo-propionitrilo

[00255] El oxopropionitrilo se sintetizó siguiendo el método general para 3-oxopropionitrilos (ruta A1) $C_9H_8N_2O$

Masa (estimada) [160]; (hallada) $[M+H^+]$
=161 LC Rt = 0,63, 100% (método 5 min.)

^1H -RMN (400 MHz, dmso- d_6): 2,55 (3H, s); 4,65 (2H, s); 7,43-7,45 (m, 1); 8,13-8,16 (1H, m); 8,94-8,95 (1H, m).

b) 5-(6-metil-piridin-3-il)-1H-pirazol-3-ilamina

[00256] El aminopirazol se sintetizó siguiendo el método general descrito en la ruta A2

C₉H₁₀N₄

Masa (estimada) [174]; (hallada) [M+H⁺]

=175 LC Rt = 0,23, 100% (método 5 min.)

c) *N*-[5-(6-Metil-piridin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il]-4-piperidina-1-il-butiramida

[00257] Se preparó siguiendo el método sintético general para la síntesis de un tubo del ω—ácido amino-alcanoico (1*H*-pirazol-3-il-5-aril)-amidas para lograr 19 mg (proporción del 6%) del compuesto del título como su sal de formiato después de la purificación por HPLC preparativa. C₁₈H₂₅N₅O

Masa (estimada) [327]; (hallada) [M+H⁺] =328 LC Rt = 0,33, 100% (método 10 min.)

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 1,40-1,90 (6H, m); 2,30-2,54 (5H, m); 3,05-3,09 (4H, m); 3,20-3,24 (2H, m); 6,72 (1H, s, anc); 7,30 (1H, d *J* = 8,0 Hz); 7,92-7,94 (1H, m); 8,35 (1H, s, formiato); 8,67 (1H, s).

Ejemplo 15

N-[5-(5-Metil-piridin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il]-4-piperidina-1-il-butiramida a) 3-(5-Metil-piridin-3-il)-3-oxo-propionitrilo

[00258] El oxopropionitrilo se sintetizó siguiente el método general para 3-oxopropionitrilos (ruta A1) C₉H₈N₂O

Masa (calculada) [160]; (encontrada) [M+H⁺] =161

LC Rt = 0,63, 100% (método de 5 min.)

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 2,55 (3H, s); 4,65 (2H, s); 7,43-7,45 (m, 1H); 8,13-8,16 (1H, m); 8,94-8,95 (1H, m).

b) 5-(5-metil-piridin-3 -il)-1*H*-pirazol-3 -ilamina

[00259] El aminopirazol se sintetizó siguiente el método general descrito en la ruta A2

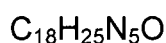
C₉H₁₀N₄

Masa (estimada) [174]; (hallada) [M+H⁺]

=175 LC Rt = 0,23, 100% (método 5 min.)

c) *N*-[5-(5-Metil-piridin-3-il)-1*H*-pirazol-3-il]-4-piperidina-1-il-butiramida

[00260] Se preparó siguiendo el método sintético general para la síntesis de un tubo de (1*H*-pirazol-3-il-5-*aril*)-amidas de ácido ω-amino-alcanoico para lograr 25 mg del compuesto del título como su sal de formiato (proporción de 7,4%) después de la purificación por HPLC preparativa.



Masa (calculada) [327]; (encontrada) $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 328

LC Rt = 0,33, 100% (método de 10 min.)

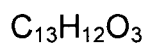
¹H-RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄): 1,52-1,70 (2H, m, anc); 1,72-1,84 (4H, m, anc); 1,98-2,06 (2H, m); 2,45 (3H, s); 2,48-2,54 (2H, m); 3,04-3,10 (4H, m); 3,20-3,24 (2H, m, anc); 6,74 (1H, s, anc); 7,88 (1H, s); 7,28 (1H, s); 8,37 (1H, s, formiato); 8,67 (1H, s).

Ejemplo 16

4-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-il]-butiramida

a) Éster metílico del ácido 6-metoxi-naftaleno-2-carboxílico

[00261] A una solución de ácido 6-metoxi-naftalen-2-carboxílico (1,01 g, 5 mmol) en metanol (10 mL) y se añadió una cantidad catalítica de ácido sulfúrico. Luego la mezcla se calentó a 80 ° por 8 horas. Completada la reacción (según el monitoreo por LCMS), la solución se enfrió lentamente y se observó el precipitado del producto. El filtrado del sólido blanco logró 1,01 g (proporción del 94%=) del compuesto el título.

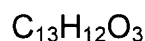


Masa (estimada) [216]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+]$
= 217 LC Rt = 2,43, 100% (método 5 min.)

b) 3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-oxo-propionitrilo

[00262] A una solución de ácido 6-metoxi-naftalen-2-carboxílico (1,0 g, 4,7 mmol) en tolueno seco (8 mL), se añadió NaH (0,55 mg, 9,4 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C. A la solución caliente, se añadieron por gotas acetonitrilo (1,2

mL). La reacción luego se calentó durante 18 horas y el producto se precipitó de la mezcla de reacción como sal Na. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido formado primero se filtró y lavó con éter, luego se disolvió en agua y la solución se acidificó con HCl 2N a pH3, luego de lo cual se observó el precipitado del compuesto del título. EL filtrado del sólido de la solución acuosa logró 1,1 g del compuesto del título (proporción del 100%).

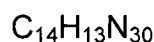


Masa (estimada) [225]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+]$

=226 LC Rt = 2,13, 90% (método 5 min.)

c) *5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-ilamina*

[00263] A una solución de 3-(6-metoxi-naftalen-2-il)-3-oxo-propionitrilo (1,1 g, 4,8 mmol), en EtOH absoluto (10 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,96 mL, 19,2 mmol) y la reacción se calentó a reflujo por 18 horas. Luego se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se trató con éter y se filtró para lograr 0,95 g del compuesto del título (proporción del 83%).

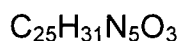


Masa (calculada) [239]; (encontrada) $[\text{M}+\text{H}^+] = 240$

LC Rt = 1,49, 90% (método de 5 min.)

d) *4-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-N-[5-(6-metoxi-naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-il]-butiramida*

[00264] Siguiendo el Método general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω -bromo-alcanoico y el método general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω -amino-alcanoico, la purificación por HPLC preparativo logró 15 mg (proporción del 3%) del compuesto de título como sal de formiato.



Masa (estimada) [449]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+] = 450$ LC Rt = 1,91, 100% (método 10 min.)

¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄): 1,88-2,0 (4H, m); 2,06 (3H, s); 2,48-2,52 (2H, m); 2,94-3,02 (2H, m); 3,08-3,18 (4H, m); 3,52-3,58 (2H, m); 3,64-3,72 (2H, m); 3,82 (3H, s); 6,78-6,82 (1H, m); 7,04-7,10 (1H, m); 7,16-7,18 (1H, m); 7,62-7,78 (3H, m); 7,98-8,02 (1H, m); 8,28 (1H, s, formiato).

Ejemplo 17

[5-(3-flúor-fenil)-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico

a) 3-(3-flúor-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00265] El producto se preparó de acuerdo con una modificación de la ruta general A1. A una solución de metil-3-flúorobenzoato (3 g, 18 mmol) en tolueno seco (25 mL) bajo N₂, se añadió cuidadosamente NaH (50-60% de dispersión en aceite mineral, 1,44 g, 36 mmol).

[00266] La mezcla se calentó a 90°C y luego se añadió CH₃CN seco por goteo (4,45 mL, 85,2 mmol). La reacción se calentó durante 18 horas y el producto se precipitó de la mezcla de reacción como sal de sodio. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró, luego se volvió a disolver en agua y la solución se acidificó con HCl 2N a pH 5-6, luego de lo cual se observó el precipitado. EL filtrado del sólido de la solución acuosa logró 2,12 g del compuesto del título (proporción del 72%) que se usó directamente en el siguiente paso.

b) 5-(3-flúor-fenil)-1H-pirazol-3-il-amina

[00267] El producto se preparó de acuerdo con una ligera modificación de la ruta A2. A una solución de 3-(3-flúor-fenil)-3-oxo-propionitrilo (1,92 g, 11,77 mmol), en EtOH absoluto (32 mL) se añadió monohidrato de hidracina (0,685 mL, 14,12 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto se trató con éter y se filtró para proporcionar 1,71 g del producto del título (proporción del 82%).



Masa (estimada) [177]; (hallada) [M+H⁺]

=190 LC Rt = 1,13, 69% (método 5 min.)

121
727

c) [5-(3-flúor-fenil)-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-piperidin-1-il-pentanoico

[00268] El producto se preparó de acuerdo con el método sintético general para la síntesis en tubo de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω -amino-alcanoico. Una solución de cloruro de ω -bromovaleril (0,125 mmol, 0,94 eq) en DMA seco (1 mL) se enfrió a -10°C (en baño de agua/hielo) bajo N_2 ; se añadió 5-(3-flúor-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (177 mg, 0,94 mmol) y diisopropiletilamina (0,324 mL, 1,88 mmol) en DMA seco (1 mL). La solución se agitó durante 1h a 0°C y luego se añadió piperidina (0,232 mL, 2,35 mmol) y NaI (1,41 mg, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C , hasta que el análisis por LC-EM mostró la completa conversión del bromo intermedio, luego de lo cual la reacción se enfrió, el solvente se quitó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se lavó con una solución Na_2CO_3 saturada. La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por columna de SiO_2 (gradiente de solución a 100% de DCM a DCM- NH_3MeOH 2N 8:2). Las fracciones que contienen el producto del título se recogieron para lograr 15 mg (4,4% de proporción) como su sal de formato. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}$

Masa (estimada) [344]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+] = 345$ LC Rt = 1,64, 100% (método 10 min.)

^1H -RMN (400 MHz, dmso-d_6): 1,37-1,58 (10H, m); 2,27-2,31 (2H, m); 2,35-2,44 (6H, m); 6,85 (1H, s); 7,14 (1H, t, $J=8,6$ Hz); 7,45 (1H, m), 7,53-7,55 (2H, m); 8,21 (1H, s, formato); 10,47 (1H, s).

Ejemplo 18

(5-piridina-4-il-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-azepan-1il pentanoico

a) 3-Oxo-3-piridina-4-il-propionitrilo

[00269] El producto fue preparado de acuerdo con una modificación de la vía A1. Para una solución de 3 g. (22 mmol) de ácido isonicotínico metal se añadió cuidadosamente éster en tolueno seco (30 mL) bajo N_2 , NaH (50-60% de dilución en aceite mineral, 1,75 g, 44 mmol). La mezcla se calentó a 90°C y luego se añadió CH_3CN seco por goteo (5,39 mL, 103 mmol). La solución se calentó durante 18 horas y el producto se precipitó desde la mezcla de la solución como

sal de sodio. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido obtenido se filtró y luego se disolvió en agua y la solución se acidificó con 6N HCl para un pH 5-6 y el producto se extrajo con DCM. El pH de la fase acuosa fue ajustado nuevamente llevándolo a 4-5 y mediante otra extracción con DCM se logró más producto.

[00270] Las fases orgánicas se combinaron, secaron y evaporaron. El producto fue utilizado directamente en el siguiente paso Proporción de producto crudo: 58%

b) 5-Piridina-4-il-1H-pirazol-3-ilamina

[00271] El producto fue preparado de acuerdo con una modificación de la vía A2. Para una solución de 3-oxo-3-piridina-4-il-propionitrilo (1,86 g, 12,74 mmol) en EtOH (35 mL) absoluto se añadió monohidrato de hidracina (0,74 mL, 15,29 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 2 horas. Luego la mezcla de la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo obtenido se lavó con éter para lograr el compuesto del título (proporción: 39%).



Masa (estimada) [160]; (hallada) $[M+H^+] = 161$

LC Rt = 0,23, 100% (método de 5 min.)

^1H -RMN (400 MHz, dmso-d₆): 5,02 (2H, s); 5,85 (1H, s); 7,59 (2H, d, J=6 Hz); 8,50 (2H, d, J=6 Hz); 11,93 (1H, s).

c) (5-piridina-4-il-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido 5-azepan-1-il pentanoico

[00272] El producto se preparó de acuerdo con el método sintético general para la síntesis en tubo de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino-alcanoico. Una solución de 5 de cloruro de bromovaleril (0,125 mL, 0,94 mmol) en DMA (1 mL) seco se enfrió a -10°C (baño de hielo/agua) bajo N₂; 5-Piridina-4-il-1H-pirazol-3-ilamina (151 mg, 0,94 mmol) y se añadió diisopropiletilamina (0,324 mL, 1,88 mmol) en DMA (1 mL) seco. La solución se agitó durante 1h a 0°C y luego se añadió azepan (0,236 mL, 2,35 mmol) y NaI (0,94 mmol, 1 3q).

[00273] La mezcla de la solución se calentó a 60 ° C hasta que el análisis LC-EM mostró una conversión completa del bromo-intermedio, en cuyo punto la solución se enfrió y se retiró el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se lavó con una solución Na_2CO_3 saturada. La fase orgánica se concentró bajo una presión reducida y el producto crudo se purificó por medio de la utilización de una columna SiO_2 (pendiente de 100% DCM a DCM- NH_3MeOH 2N solución 8:2); las fracciones que contienen el compuesto del título se recogieron. (30 mg , 8,8% de proporción). $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}$ Masa (calculado) [341]; (hallado) $[\text{M}+\text{H}^+] = 342$ LC Rt = 0.23, 100% (método 10 min)

^1H -RMN (400 MHz, dmsO-d_6): 1,58-1,75 (12H, m); 2,34-2,37 (2H, t, $J=6,6$ Hz); 3,05-3,09 (4H, m); 3,31 (2H, m); 7,09 (1H, s); 7,68 (2H, d, $J=4,8$ Hz); 8,59 (2H, d, $J=4$ Hz); 9,14 (1H, s); 10,52 (1H, s); 13,17 (1H, s).

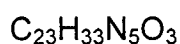
Ejemplo 19

[5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3il]-amida de ácido 6-(4-acetil-[1,4]diazepan-1-il)-hexanoico

[00274] El producto se preparó de acuerdo con el método sintético general para la síntesis en tubo de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω -aminoalcanoico. Una solución de 5 de cloruro de bromoexanoil (0,144 mL, 0,94 mmol) en DMA (1 mL) seco se enfrió a -10°C (baño de hielo/agua) bajo N_2 ; 5-(4-metoxi-fenil)-1H-pirazol-3-ilamina (178 mg, 0,94 mmol) y se añadió diisopropiletilamina (0,324 mL, 1,88 mmol) en DMA (1 mL) seco. La solución se agitó durante 1h a 0°C y luego se añadió 1- [1,4] diazepan 1- il-etanon) 0,310 mL, 2,35 mmol) y NaI (0,94 mmol, 1 eq).

[00275] La mezcla de la solución se calentó a 60° C hasta que el análisis LC-EM mostró una conversión completa del bromo-intermedio, en cuyo punto la solución se enfrió y se retiró el solvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (2 mL) y se lavó con una solución Na_2CO_3 saturada.

[00276] La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y la mitad del crudo se purificó por medio del uso de una columna SiO_2 (pendiente de 100% DCM a una solución de DCM- NH_3MeOH 2N 8:2). Se recogieron las fracciones que contenían el compuesto del título (35 mg).



Masa (estimada) [427]; (hallada) $[\text{M}+\text{H}^+] = 428$ LC Rt = 1,61, 96% (método de 10 min.)

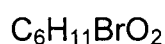
^1H -RMN (400 MHz, dms O -d $_6$): 1,24-1,29 (2H, m); 1,36-1,44 (2H, m); 1,54-1,58 (2H, m); 1,62-1,76 (2H, m); 1,94-1,96 (3H, m); 2,25-2,28 (2H, m); 2,35-2,41 (2H, m); 2,51-2,54 (2H, m); 2,60-2,62 (1H, m); 3,38-3,44 (5H, m); 3,77 (3H, s); 6,73 (1H, s); 6,98 (2H, d, $J=8,8$ Hz); 7,61 (2H, d, $J=8,8$); 10,32 (1H, s).

Ejemplo 20

N-[5-(4-Metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-2-metil-4-piperidina-1-il-butiramida

a) Éster metílico de ácido 4-bromo-2-metil-butírico

[00277] ácido 4-bromo-2-metil-butírico (2,16 g, 1 eq, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2755) se disolvió en MeOH (10 mL) y se añadieron unas gotas de conc. H_2SO_4 . La reacción se agitó a reflujo durante 16 horas. Una vez completa la solución, mientras era monitoreada por LC-MS, MeOH se eliminó bajo presión reducida, el residuo aceitoso se diluyó en agua, el pH se ajustó a 9 con un 10% NaOH, y el producto se extrajo con Et_2O (2 X 20 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . El compuesto del título fue obtenido como un aceite incoloro (1,29 g, 55% de proporción) luego de eliminado el solvente.

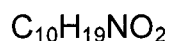


RMN (400 MHz, CDCl_3); 1,19 (3H, d); 1,94-1,89 (2H, m); 2,29-2,23 (2H, m); 3,43-3,40 (1H, m); 3,69 (3H, s).

b) ácido 2-metil-4-piperidina-1-il-butírico. HCl

[00278] El ácido metil-4-bromo-2-metil-butírico (1,29 g, 1 eq) se disolvió en tolueno. Se añadió (15 mL) y piperidina (1,07 mL, 3 eq); la solución se agitó durante 3 horas. Una vez completa la solución, mientras era monitoreada por LC-MS, se eliminó el tolueno bajo una presión reducida y el éster crudo se disolvió en 1M NaOH (14 mL, 1,1 eq) y MeOH (2 mL). La solución se agitó a reflujo durante 16 horas, una vez completa la hidrólisis, la solución se concentró bajo presión

reducida y el pH se ajustó a 4 con 6N HCl. Se añadió EtOH para contribuir a la precipitación de NaCl. La fase orgánica se filtró y EtOH se eliminó bajo presión reducida. El aceite resultante se trató con 2M HCl en Et₂O para obtener ácido 2-metil-4-piperidina-1-il-butírico. HCl (0,96 g, 66% de proporción)

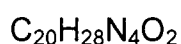


Masa (estimada) [185,27]; (hallada) [M+H⁺]

=186,27 LC Rt = 0,23, 95% (método de 5 min.)

c) N-[5-(4-Metoxi-fenil)-2H-pirazol-3il]-2-metil-4-piperidin-1-il-butiramida

[00279] ácido 2-metil-4-piperidina-1-il-butírico. HCl (0,45 g, 1,2 eq) se suspendió en 1,2-DCE (15 mL) y se añadió trietilamina (0,29 mL, 1, 2 eq): Se añadió 1.1'-carbonildiimidazol (0,303 g, 1,1 eq) en una porción y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió (4-Metoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (0,325 g, 1 eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más. Una vez completa la solución, mientras era monitoreada por LC-MS, se eliminó el solvente bajo presión reducida y la amida cruda se purificó por medio de la utilización de cromatografía de columna (Flash-SI 10 g CH₃CN:MeOH 9:1, para proporcionarle al compuesto del título un aceite incoloro espeso (0.120 g, 0.33 mmol)



Masa (estimada) [356,48]; (hallada) [M+H⁺] =357,25

LC Rt=1,67, 97% (método de 10 minutos)

RMN (400 MHz, dmso-d₆); 1,18 (3H,d); 1,35-1,31 (2H,m), 1,46-1,41 (4H, m), 1,77-1,72 (1H, m); 2, 19-2,16 (2H, m); 2,27-2,23 (4H, m); 2,61-2,58 (2H, m); 3,76 (3H, s); 6,76 (1H, s); 6,92 (2H, d); 7,61 (2H, d); 10,33 (1H, s).

Ejemplo 21

N-[4-(4-Metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-il]-4-piperidina-1il-butiramida

[00280] Para una suspensión de ácido 4-piperidina-1-il-butírico (200 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq) se añadió 1,2- de dicloroetano (2 mL), *N,N'*-carbonildiimidazol

(179,9 mg, 1,11 mmol, 0,95 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora hasta que se logró una activación completa del aminoácido y una disolución de la suspensión. Se añadió 4-(4-Metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-ilamina (preparados de acuerdo con el procedimiento informado en JOC 1994, 59, 24, 7299; 110,5 g, 0,58 mmol, 0,50 eq) y la solución se agitó durante un día a 50°C. La baja conversión fue monitoreada por LC-MS. Se añadió otra alícuota de ácido activado (ácido 4-piperidina-1-il-butírico, 200 mg and carbonildiimidazol, 179,9 mg en 2 mL de 1.2-dicloroetano) y la solución se agitó durante dos días más a 50°C.

[00281] El solvente se evaporó bajo presión reducida y la mezcla cruda fue purificada por medio de HPLC preparativo para obtener una mezcla 9:1 del producto y 4 sin reaccionar (4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-ilamina. El crudo se purificó por tratamiento con resina de isocianato y columna de SCX para dar 78,0 mg (Rendimiento: 39%) del compuesto titular como una masa sólida blanca C₁₉H₂₆N₄O₂ (calculada) [342]; (encontrado) [M+H⁺] = 343 LC Rt = 1.00 (y frente de solvente), 99% (método 10 minutos).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO): 1.30-1.36 (2H, m); 1.43-1.49 (4H, m); 1.67-1.75 (2H, m); 2.22-2.34 (8H, m); 3.73 (3H, s, -OCH₃); 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz); 7.10 (1H, s); 7.60 (2H, d, J= 8.8 Hz); 11.26 (1H, s, NHCO), 11.52 (1H, s, NH).

¹³C-RMN (400 MHz, DMSO): 21.54 (1C); 23.63 (1C); 24.92 (2C); 33.24 (1C); 53.6 (1C, -OCH₃); 55.02 (2C); 57.46 (1C); 113.88 (2C); 125.18 (2C), 141.13 (1C); 157.67 (1C); 162.33 (2C); 163.66 (1C); 171.15 (1C, CO).

Ejemplo 22

N-(4-Metil-5-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-pirrolidina-1-il-butiramida

a) 2-Metil-3-oxo-3-o-tolil-propionitrilo

[00282] El producto fue preparado de acuerdo al procedimiento general para síntesis de aminopirazola (ruta A1). La mezcla de metilo 2-benzoato de metilo (3.0 mL, 20.0 mmol, 1.0 eq) y NaH (1.6 g, 40.0 mmol, 2.0 eq) en tolueno seco (20 mL) fue calentado a 80°C y luego propionitrilo (6.7 mL, 94.4 mmol, 4.7 eq) fue agregado a manera de gotas: la reacción se calentó por 18 horas. El producto

crudo fue disuelto en agua y extraído con DCM, y fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación (3.04 g, Rendimiento: 88%).

C₁₁H₁₁NO

¹H-RMN (dmso-d₆): 1.82 (3H, s); 2.26 (3H, s); 2.48-2.49 (1H, m); 7.10-7.42 (4H, m).

b) 4-Metil-5-o-tolilo-2H-pirazol-3-ilamina

[00283] El producto fue preparado de acuerdo al procedimiento general para síntesis de aminopirazola (ruta A2). El producto crudo fue purificado a través de la columna SiO₂ con elusión gradiente de 100% acetato etílico (EtOAc) a EtOAc-MeOH 80:20. El producto titular (1.2 g, 37% de rendimiento) fue obtenido.

C₁₁H₁₃N₃

Masa (calculada) [187]; (encontrada) [M+H⁺] =188.

LC Rt = 1.33 min, 100% (método 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆): 1.68 (3H, s); 2.17 (3H, s); 4.36 (2H, br s); 7.14 (1H, d, J=7.2 Hz); 7.20-7.26

(3H, m); 11.24 (1H, br s).

c) N-(4-Metil-5-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-4-pirrolidina-1-il-butiramida

[00284] A una suspensión de 4-pirrolidina-1-il-ácido butírico (118.0 mg, 0.8 mmol, 1.5 eq) en 1,2-dicloretano (3 mL), *N,N'*-diimidazola de carbonilo (113.0 mg, 0.7 mmol, 1.4 eq) fue añadido y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 1 hora, luego *N,N*- amino etílico de diisopropilo (87 µL, 0.5 mmol, 1.0 eq) fue añadido y la mezcla fue revuelta a temperatura ambiente por 1 hora más hasta la completa disolución de la suspensión. 4-Metilo-5-o-tolilo-2H-pirazol-3-ilamina (93,5 mg, 0,5 mmol, 1.0 eq) fue agregada y la reacción fue revuelta por 18 horas, luego a 50°C por 1 día, hasta que la conversión de la isómera asilada con anillo de nitrógeno menos estable al compuesto titular fuese observada (como fue monitoreada por LC-MS). El solvente fue eliminado bajo presión reducida, el crudo fue purificado con una columna de SiO₂ para la entrega de 44.0 mg del compuesto titular (Rendimiento: 27%). C₁₉H₂₆N₄O

Masa (calculada) [326]; (encontrada) $[M+H]^+ = 327$, $[M+2/2] = 164$. LC Rt = 1.56 min, 95% (método 10 minutos)

^1H -RMN (CD_3OD): 1.83 (3H, s); 2.07-2.11 (6H, m); 2.22 (3H, s); 2.62 (2H, t, $J=7.2$ Hz); 3.27-3.39 (6H, m); 7.22-7.28 (2H, m); 7.32-7.34 (2H, m).

Ejemplo 23

N-[5-(4-Ciclopropilometoxi-3-flúor-fenilo)-2H-pirazol-3-il]-4-pirrolidina -1-il-butiramida

a) éster metílico de ácido 3-flúor-4-hidroxi benzoico

[00285] ácido 3-flúor-4-hidroxi-benzoico (5 g, 32.0 mmol) fue disuelto en MeOH (50 mL) y cantidad catalítica de ácido sulfúrico (1 mL) fue agregado. La mezcla fue expuesta a reflujo. Durante la noche, después de lo cual el solvente se evaporó bajo presión reducida; crudo fue disuelto en DCM y lavado con NaHCO_3 saturado a un pH básico. La fase orgánica fue secada y evaporada bajo presión reducida, y el residuo fue utilizado sin más purificación

(rendimiento 85%).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{FO}_3$

^1H -RMN (dmso-d_6): 3.78 (3H, s); 7.00-7.02 (1H, m); 7.61-7.64 (2H, m); 10.89 (1, br s).

b) éster metílico de ácido 4-ciclopropilometoxi-3-flúor benzoico **[00286]** éster metílico de ácido 3-flúor-4-hidroxi benzoico (1.02 g, 6.0 mmol, 1.0 eq) fue disuelto en acetona (14 mL), NaI (0.45 g, 3.0 mmol, 0.5 eq) y K_2CO_3 (1.66 g, 12.0 mmol, 2.0 eq) fue agregada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. (Bromometilo)ciclopropano (0.53 mL, 5.4 mmol, 0.9 eq) fue agregado, y la mezcla se sometió en reflujo por 2 días. El solvente fue concentrado bajo presión reducida, NaOH 10% fue añadido y extraído con DCM y secado.

0.91 g de producto del título (rendimiento 69%) se recuperó y fue usado sin más purificación.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_3$

^1H -RMN (dmso-d_6): 0.34-0.37 (2H, m); 0.57-0.62 (2H, m); 1.22-1.26 (1H, m); 3.82

(3H, s); 3.99 (2H, d, J=6.8 Hz); 7.26 (1H, t, J=8.4 Hz); 7.67-7.77 (2H, m).

c) 3-(4-Ciclopropilometoxi-3-flúor-fenilo)-3-oxo-propionitrilo

[00287] El producto fue preparado de acuerdo al procedimiento general para síntesis de aminopirazola de éster metílico de ácido 4-ciclopropilometoxi-3-flúor benzoico (ruta A1 bis). 0.84 g del producto titular fue extraído del agua y secado sobre sulfato de sodio (rendimiento 88%) y usado directamente para el siguiente paso. $C_{13}H_{12}FNO_2$

d) 5-(4-Ciclopropilometoxi-3-flúor-fenilo)--2H-pirazol-3-ilamina

[00288] El producto fue preparado de acuerdo al procedimiento general para síntesis de aminopirazola (ruta A2). El producto crudo fue purificado a través de la columna SiO_2 con elusión gradiente de 100% Acetato Etilico a EtOAc-MeOH 90:10. El producto titular (576 mg, 65% de rendimiento) fue obtenido.

$C_{13}H_{14}FN_3O$

Masa (calculada) [247]; (encontrada) $[M+H^+] = 248$.

LC Rt = 2,19 min, 99% (método 10 minutos)

^1H -RMN (CD_3OD): 0.33-0.38 (2H, m); 0.59-0.65 (2H, m); 1.22-1.31 (1H, m); 2.90-3.92 (2H, m); 7.02-7.20 (2H, m); 7.34-7.40 (2H, m).

e) N-[5-(4-Ciclopropilometoxi-3-flúor-fenilo)-2H-pirazol-3-il]-4-pirrolidina -1-il-butiramida

[00289] El producto fue preparado de acuerdo al procedimiento sintético general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-arilo)-amidas de ácido ω -amino-alcanoico por medio de la ruta ácida amínica, empezando de 5-(4-ciclopropilometoxi-3-flúor-fenilo)--2H-pirazol-3-ilamina (123.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq). 130 mg del compuesto titular fue recuperado como su formato salínico después de su purificación

HPLC preparativa (67% de rendimiento).

$C_{21}H_{27}N_4O_2F$

Masa (calculada) [386]; (encontrada) $[M+H^+] = 387$.

LC Rt = 2,01 min, 100% (método 10 minutos)

^1H -RMN (dmso- d_6 of HCOOH salínico): 0.32-0.36 (2H, m); 0.56-0.61 (2H, m); 1.21-1.28 (1H, m); 1.73-1.84 (5H, m); 2.36 (2H, t, $J=7.2$ Hz); 2.67-2.77 (6H, m); 3.92 (3H, d, $J=7.2$ Hz); 6.79 (1H, s); 7.18 (1H, t, $J=8.8$ Hz); 7.45-7.47 (1H, m); 7.55-7.59 (1H, m); 8.19 (1H, s); 10.49 (1H, s)

Ejemplo 24 N-[4-(4-Difluormetoxi-fenilo)-1H-imidazol-2-il]-4-pirrolidina -1-il-butiramida

a) *N-[4-(4-Difluormetoxi-fenilo)-1H-imidazol-2-il]-acetamida*

[00290] Guanidina acetilica (2.6 g, 25.7 mmol, 3.0 eq) fue disuelta en anhídrido DMF (40 mL) y 2-Bromo-1-(4-difluormetoxi-fenilo)-etanona (2.3 g, 8.5 mmol, 1.0 eq) fue agregada; la mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente por 4 días. DMF fue secado; el residuo fue lavado con agua, filtrado y secado. El crudo fue cristalizado desde metanol y rindió 1.2 g del compuesto titular (rendimiento: 53%). $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$

^1H -RMN (dmso- d_6): 3.40 (3H, br s); 7.10-7.47 (4H, m); 7.82 (2H, d, $J=8.4$ Hz); 11.32 (1H, s); 11.73 (1H, br s).

b) *4-(4-Difluormetoxi-fenilo)-1H-imidazol-2-ilamina*

[00291] N-[4-(4-Difluormetoxi-fenilo)-1H-imidazol-2-il]-acetamida (1.2 g, 4.5 mmol, 1.0 eq) fue disuelto en agua (30 mL) y metanol (30 mL) y 30 gotas de ácido sulfúrico fueron añadidas. La reacción fue puesta a reflujo por 2 días, luego la mezcla fue secada; el residuo fue diluido con agua, el pH ajustado a 8 con NaOH 2N, el producto fue extraído con DCM y concentrado bajo presión reducida para rendir 1.0 g del compuesto titular (rendimiento: 99%)

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$

^1H -RMN (dmso- d_6): 5.59 (2H, br s); 6.98-7.35 (4H, m); 7.60-7.62 (2H, m).

c) *N-[4-(4-Difluormetoxi-fenilo)-1H-imidazol-2-il]-4-pirrolidina -1-il-butiramida*

[00292] A una suspensión de ácido 4-pirrolidina-1-il butírico (386 mg, 2.0 mmol, 4.0 eq) en 1,2-dicloroetano (3 mL), *N,N'*-diimidazola de carbonilo (300 mg, 1.8 mmol, 3.7 eq) y *N,N*- amino etílico de diisopropilo (87 μL , 0.5 mmol, 1.0 eq)

fue añadido y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora hasta la completa activación del aminoácido y la disolución de la suspensión.

[00293] 4-(4-Difluormetoxi-fenilo)-1H-imidazol-2-ilamina (112.5 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) fue añadida; la reacción fue agitada por 1 día a temperatura ambiente, luego por 2 días más a 50°C (la conversión lenta no estuvo completa t fue monitoreada por LC-MS). El solvente se evaporó bajo presión reducida y la mezcla cruda fue purificada por un HPLC preparativo para rendir 80 mg (rendimiento: 44%) del compuesto titular como un sólido blanco. C₁₈H₂₂N₄O₂F₂
Masa (calculada) [364]; (encontrada) [M+H⁺] =365, [M/2] =183. LC Rt = 1,18 min, 100% (método 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆): 1.74-1.84 (6H, m); 2.38 (2H, t, J=7.6 Hz); 2.70-2.79 (6H, m); 6.99-7.37 (4H, m); 7.71 (2H, d, J=8.8 Hz); 8.23 (1H, br s)

Ejemplo 25

N-[5-(5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-2H-pirazol-3-il]-4-cis-2,6-dimetilo-piperidina-1-il)-butiramida

a) éster etílico de ácido 4-(2,6-dimetilo-piperidina-1-il) butírico

[00294] A una solución de cis-2,6-dimetilpiperidina (6,9 mL, 51,3 mmol, 2,5 eq) en tolueno (25 mL), se agregó etil 4-bromobutirato (2.9 mL, 20.5 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción fue puesta en reflujo por 2 días. Se le permitió a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente y el sólido blanco presente fue filtrado y lavado con éter. El crudo fue diluido con HCl 1N (8 mL, 1 eq), luego lavado con EtOAc, tratado con NaOH 1N (16 mL, 2 eq) y extraído con acetato etílico. El producto titular obtenido (1,51 g, rendimiento 32%) fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación. C₁₃H₂₅NO₂

¹H-RMN (CD₃OD): 0.99 (6H, d, J=6.0 Hz); 1.07-1.21 (6H, m); 1.45-1.58 (5H, m); 2.20 (2H, t, J=6.8 Hz); 2.30-2.35 (2H, m); 2.53-2.57 (2H, m); 4.02 (2H, q, J=7.2 Hz).

b) ácido 4-(2,6-dimetilo-piperidina-1-il) butírico

[00295] A una suspensión de éster etílico de ácido 4-(2,6-dimetilo-piperidina-1-il) butírico (1,5 g, 6,7 mmol) en agua (5 mL) y MeOH (1mL), se agregó NaOH

(266 mg, 6,7 mmol, 1,0 eq) y la mezcla fue calentada en reflujo por 22 horas. Se le permitió a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente, el pH ajustado a 4 a 0°C con HCl2N y la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue tratado con EtOH, y el cloruro de sodio precipitado fue filtrado. La evaporación del solvente bajo presión reducida dió 950 mg del compuesto titular como un sólido blanco (51% de rendimiento). C₁₁H₂₁NO₂

¹H-RMN (CD₃OD): 1.28-1.34 (6H, m); 1.46-1.74 (5H, m); 1.81-1.91 (4H, m); 2.36-2.40 (2H, m); 3.20-3.27 (3H, m).

c) N-[5-(5-Cloro-2-metoxi-fenilo)-2H-pirazol-3-il]-4-((cis)-2,6-dimetilo-piperidina-1-il)-butiramida

[00296] Preparado siguiendo el método de síntesis general para la síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-arilo)-amidas de ácido ω-amino-alcanoico, comenzando con 5-(5-cloro-2-metoxi-fenilo)-2H-pirazol-3-ilamina (111.8 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) y ácido 4-(2,6-dimetil-piperidina-1-il) butírico (149.0 mg, 0.8 mmol, 1.5 eq), comercialmente disponibles.

[00297] Siguiendo el procedimiento general, 80 mg del compuesto titular fueron recuperados con su sal formiato después de la purificación por HPLC preparativa (40% de rendimiento). C₂₁H₂₉N₄O₂Cl

Masa (calculada) [404]; (encontrada) [M+H⁺] =405. LC Rt = 2,03 min, 100% (método 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCOOH): 1.12 (6H, d, J=6.4 Hz); 1.27-1.32 (3H, m); 1.57-1.59 (3H, m); 1.68-1.74 (2H, m); 2.27-2.31 (2H, m); 2.72-2.82 (4H,m); 3.87 (3H, s); 6.92 (1H, s); 7.14 (1H, d, J=9.2 Hz); 7.33-7.36 (1H, m); 7.70 (1H, d, J=2.8 Hz); 8.26 (1H,s); 10.48 (1H, br s)

Ejemplo 26

N-[5-(4-Difluormetoxi-fenilo)-2H-pirazol-3-il]-4-((S)-2-metilo-pirrolidina-1-il)-butiramida)

a) éster etílico de ácido 4-((S)-2-metilo-pirrolidina-1-il) butírico

[00298] El clorhidrato de (S)-2-metilo-pirrolidina (0.8 g, 6.6 mmol, 1.1 eq) fue

disuelto en 2-butanona (20 mL) y carbonato de potasio (1.7 g, 12.6 mmol, 2.1 eq) fue agregado. Etil 4-bromobutirato (0.86 mL, 6.0 mmol, 1.0 eq) fue agregado y la mezcla de reacción fue puesta en reflujo por 2 días. Se le permitió a la mezcla enfriarse a temperatura ambiente y cualquier sólido presente fue filtrado y lavado con éter. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y rindió 1,20 g del producto del título (rendimiento 99%) que fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación.

C₁₁H₂₁NO₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 0.95 (3H, d, J= 6.0 Hz); 1.13-1.17 (3H, m); 1.20-1.28 (1H, m); 1.59-1.64 (4H, m); 1.77-1.86 (1H, m); 1.90-2.00 (2H, m); 2.10-2.23 (1H,m); 2.25-2.31 (2H,m); 2.62-2.66 (1H,m); 2.96-2.99 (1H, m); 3.98-4.03 (2H, m).

b) ácido 4-((R)-2-Metilo-pirrolidina-1-il) butírico

[00299] El producto fue preparado de acuerdo al procedimiento general para síntesis de ω-aminoácido (ruta C2). La evaporación del agua bajo presión reducida dió 1,1 g del compuesto titular (76% de rendimiento) como su sal clorhidrato. C₉H₁₇NO₂

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCl): 1.22-1.27 (3H, m); 1.62-1.64 (1H, m); 2.03-2.09 (6H, m); 2.19-2.28 (1H, m); 2.47-2.58 (1H, m); 2.86-2.92 (1H,m); 3.15-3.40 (1H, m); 3.69-3.75 (2H, m); 7.25 (1H,s).

c) N-[5-(4-Difluormetoxi-fenilo)-2H-pirazol-3-il]-4-((S)-2-metilo-pirrolidina-1-il)-butiramida TR0310_061_02

[00300] Preparado siguiendo el método de síntesis general para la síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-arilo)-amidas de ácido ω-amino-alcanoico, comenzando con 5-(5-difluormetoxi-fenilo)-2H-pirazol-3-ilamina (112,5 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq) y ácido 4-((S)-metilo-pirrolidina-1-il) butírico (155,0 mg, 0.8 mmol, 1.5 eq). 120 mg del compuesto titular se recuperaron como su sal formiato después de su purificación por HPLC preparativa (69% de rendimiento) C₁₉H₂₄N₄O₂F₂

Masa (calculada) [378]; (encontrada) [M+H⁺] =379 LC Rt = 1,64 min, 98% (método 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCOOH): 1.04 (3H, d, J=6.0 Hz); 1.30-1.37 (1H, m); 1.65-1.89 (5H, m); 2.16-2.26 (2H, m); 2.28-2.40 (2H, m); 2.80-2.82 (1H, m); 3.12-3.17 (2H, m); 6.79 (1H, s); 7.07-7.44 (3H, m); 7.73-7.75 (2H, m); 8.18 (1H, s); 10.44 (1H, br s)

Ejemplo 27

N-[5-(1H-Indol-3-il)-2H-pirazol-3-il]-4-piperidina -1-il-butiramida

a) 3-(1H-Indol-3-il)-3-oxo-propionitrilo

[00301] En un matraz, ácido cianoacético (5.0 g, 58.8 mmol, 1.2 eq) fue disuelto en anhídrido acético (50 mL) y calentado a 50°C. Indol (5.8 g, 50.0 mmol, 1.0 eq) fue añadido y la reacción fue calentada a 80°C por 5 minutos. Un precipitado blanco fue extraído de la solución; la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego filtrada. El sólido obtenido (620.0 mg, 85% de rendimiento) fue utilizado para el paso siguiente sin más purificación. C₁₁H₈N₂O

¹H-RMN (dmso-d₆): 4.48 (2H, s); 7.21-7.24 (2H, m); 7.48-7.50 (1H, m); 8.12-8.14 (1H, m); 8.37 (1H, d, J=3.2 Hz); 12.17 (1H, s).

b) 5-(1H-Indol-3-il)-2H-pirazol-3-ilamina

[00302] A una solución de 3-(1H-indol-3-il)-3-oxo-propionitrilo (6.4 g, 34.7 mmol, 1.0 eq), en EtOH (40 mL) absoluto, monohidrato de hidrazina (5.0 mL, 104.1 mmol, 3.0 eq) fue agregado y la reacción se calentó en reflujo por 24 horas. A la mezcla de reacción le fue permitido enfriarse a temperatura ambiente, el sólido fue filtrado y lavado con Et₂O/EtOAc 10/1 rindiendo 3.0 g del producto titular (rendimiento 74%).

C₁₁H₁₀N₄

Masa (calculada) [198]; (encontrada) [M+H⁺] = 199.

LC Rt = 0,98 min, 90% (método 5 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆): 4.57 (2H, bs); 5.70 (1H, s); 7.00-7.19 (2H, m); 7.33-7.46 (1H, m); 7.59 (1H, s); 7.69-7.90 (1H, bs); 11.11-11.36 (1H, bs); 11.37-11.77 (1H, bs).

c) N-[5-(1H-Indol-3-il)-2H-pirazol-3-il]-4-piperidina -1-il-butiramida

[00303] A una suspensión de ácido 4-pirrolidina-1-il butírico (621,0 mg, 3,0 mmol, 1,5 eq) en 1,2-dicloroetano (6 mL), *N,N'*-carbonildiimidazol (453,0 mg, 2,8 mmol, 1,4 eq) fue agregado y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. 5-(1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-ilamina (400,0 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) en 1,2-dicloroetano (6 mL) fue agregado; la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 días, luego un día a 70°C, para permitir la completa migración del grupo acilo desde el anillo de nitrógeno al nitrógeno exocíclico. Se le permitió a la reacción enfriarse a temperatura ambiente y luego la mezcla fue lavada con Na₂CO₃ saturado y evaporada bajo presión reducida; el crudo fue purificado por HPLC preparativa y rindió 320,0 mg (rendimiento: 41%) del compuesto titular como sal formiato. C₂₀H₂₅N₅O Masa (calculada) [351]; (encontrada) [M+H⁺] =352.

LC Rt = 1,42 min, 95% (método 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCOOH): 1.37-1.39 (2H, m); 1.50-1.54 (4H, m); 1.72-1.80 (2H, m); 2.30-2.34 (2H, m); 2.40-2.48 (6H, m); 6.78 (1 H, s); 7.08-7.17 (2H, m); 7.43 (1H, d, J=7.6 Hz); 7.71 (1H, d, J=2.8 Hz); 7.76 (1H, d, J=7.6 Hz); 8.19 (1H, s); 10.39 (1H, s); 11.39 (1H, s)

Ejemplo 28

N-[5-(4-Isopropoxi-fenilo)-2H-pirazol-3-il]-4-piperidina -1-il-butiramida

a) éster de metilo de ácido 4-Isopropoxi benzoico

[00304] 3,0 g de ácido 4-isopropoxi benzoico (16,7 mmol, 1,0 eq) fue disuelto en MeOH (20 mL) y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico fue agregada; la mezcla fue calentada en reflujo por 2 días. El solvente luego fue evaporado y el residuo fue disuelto en DCM y lavado con 10% NaOH. Las fases orgánicas fueron secadas y evaporadas para rendir 2,2 g del producto titular (rendimiento 67%).

C₁₁H₁₄O₃

¹H-RMN (dmso-d₆): 1.25 (6H, d, J=6.4 Hz); 3.77 (3H, s); 4.67-4.70 (1H, m); 6.96-6.98 (2H, m); 7.84-7.87 (2H, m).

b) 3-(4-Isopropoxi-fenilo)-3-oxo-propionitrilo

[00305] A una solución de éster de metilo de ácido 4-isopropoxi benzoico (2.2 g, 11.2 mmol, 1.0 eq) en tolueno seco (15 mL) bajo N₂, NaH (50-60% de dispersión en aceite mineral, 1.1 g, 22.4 mmol, 2.0 eq) fue agregado. La mezcla fue calentada a 80°C y luego CH₃CN seco fue agregado en gotas (2.8 mL, 56.0 mmol, 5.0 eq). La reacción fue calentada por 18 horas, luego se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y acidificarse con HC12N. La fase orgánica fue recuperada y 2.0 g de crudo fueron obtenidos y utilizados para ciclación sin más purificación. C₁₁H₁₄O₃

c) 5-(4-Isopropoxi-fenilo)--2H-pirazol-3-ilamina

[00306] El producto fue preparado a partir de 3-(4-Isopropoxi-fenilo)-3-oxo-propionitrilo de acuerdo al procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). El solvente fue eliminado bajo presión reducida, agua (10 mL) fue añadida, y luego el producto titular (1.0 g, 94% de rendimiento) fue precipitado como un sólido amarillo y usado para el siguiente paso sin más purificación.

C₁₂H₁₅N₃O

Masa (calculada) [217]; (encontrada) [M+H⁺] =218.

LC Rt = 1,36 min, 95% (método 5 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆): 1.24 (6H, d, J=6.0 Hz); 4.57-4.69 (3H, br m); 5.64 (1H, s); 6.89 (2H, d, J=8.8 Hz); 7.51 (2H, d, J=8.8 Hz)

d) N-[5-(4-Isopropoxi-fenilo)-2H-pirazol-3-il]-4-piperidina -1-il-butiramida

[00307] El producto fue preparado de acuerdo al procedimiento sintético general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-arilo)-amidas de ácido ω-amino-alcanoico por medio de la ruta de aminoácidos, empezando con 5-(4-isopropoxi-fenilo)--2H-pirazol-3-ilamina (86,0 mg, 0,4 mmol, 1.0 eq). El producto crudo fue purificado por medio de un HPLC preparativa; el producto titular (56.0 mg, 38% de rendimiento) fue obtenido como sal formiato.

C₂₁H₃₀N₄O₂

Masa (calculada) [370]; (encontrada) [M+H⁺] =371, [M+2/2] =165.

LC Rt = 1,91 min, 96% (método 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCOOH): 1.25 (6H, d, J=6 Hz); 1.33-1.41 (2H, m); 1.48-1.53 (4H, m); 1.71-1.77 (2H, m); 2.29 (2H, t, J=7.2 Hz); 2.35 (2H, t, J=7.2 Hz); 2.42-2.47 (4H, m); 4.60-4.66 (1 H, m); 6.71 (1 H, s); 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz); 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz); 8.17 (1H, s); 10.38 (1H, s).

Ejemplo 29

N-[5-(1-Etilo-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-il]-4-pirrolidina -1-il-butiramida

a) éster de metilo de ácido 1-etilo-1H-indol-3 carboxílico.

[00308] A una suspensión de NaH (50-60% dispersión en aceite mineral, 548.0 mg, 11.4 mmol, 2.0 eq) en THF (20 mL), éster de metilo de ácido 1H-indol-3 carboxílico (1.0 g, 5.7 mmol, 1.0 eq) fue agregado y luego de 20 min también yoduro etílico (507.0 µL, 6.3 mmol, 1.1. eq) fue agregado. La reacción fue calentada a 70°C por 1 hora. La mezcla fue enfriada a 0°C y agua (10 mL) fue agregada cuidadosamente. AcOEt fue agregado y la fase orgánica fue recogida y concentrada para dar el compuesto crudo que fue purificado a través de la columna SiO₂ con elución en gradiente de 100% ciclohexano a ciclohexano EtOAc 80:20. El producto del título (860 mg, 74% de rendimiento) fue obtenido.

C₁₂H₁₃NO₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz); 3.77 (3H, s); 4.26 (2H, q, J=7.2); 7.16-7.27 (2H, m); 7.55-7.59 (1H, m); 7.97-7.99 (1H, m); 8.15 (1H, s).

b) 3-(1-Etil-1H-indol-3-il)-3-oxo-propionitrilo

[00309] El producto se preparó conforme a un procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A1bis) a partir del éster metílico del ácido 1-etil-1H-indol-3-carboxílico (860.0 mg, 4.2 mmol, 1,0 eq). 820,0 mg del producto del título (proporción del 91%) se obtuvieron y utilizaron directamente para el próximo paso.

C₁₃H₁₂N₂O

c) 5-(1-Etil-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-ilamina

[00310] El producto se preparó conforme a un procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2) comenzando de 3-(1-Etil-1H-indol-3-il)-3-oxo-propionitrilo (820 mg; 3,87 mmol; 1,0 eq). Se removió el solvente bajo presión

reducida; el residuo sólido se lavó con EtOH para obtener el producto del título (612 mg, proporción del 70%).

C₁₃H₁₄N₄

Masa (calculada) [226]; (encontrada) [M+H⁺] =227.

LC Rt = 1,30 min; 69% (método de 5 min.)

d) N-[5-(1-Etil-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-il]-4-pirrolidina-1-il-butiramida

[00311] El producto se preparó conforme al método sintético general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino alcanoico mediante la ruta de aminoácidos, comenzando con 5-(1-etil-1H-indol-3-il)-2H-pirazol-3-ilamina (99,0 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq) y ácido 4-pirrolidin-1-il-butírico (118 mg; 0,75 mmol). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa; se obtuvo el producto del título (77,0 mg; 42% de proporción) como sal formiato. C₂₁H₂₇N₅O

Masa (calculada) [365]; (encontrada) [M+H⁺] =366. LC Rt = 1.83 min, 99% (método de 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCOOH): 1.38 (3H, t, J=7.2 Hz); 1,71-1,81 (6H, m); 2,34 (2H, t J=7,2 Hz); 2,59-2,65 (6H, m); 4,23 (2H, q, J=7,2 Hz); 6,76 (1H, s); 7,11-7,22 (2H, m); 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz); 7,75-7,79 (2H,m); 8,19 (1H, br s); 10.40 (1H, s).

Ejemplo 30

Ester metílico del ácido N-[5-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-piperidina-1-il-butiramida

a) éster metílico de ácido 4-ciclopropilmetoxi-benzoico

[00312] Éster metílico del ácido 4-hidroxi-benzoico (2,0 g; 13,1 mmol; 1,2 eq) se disolvió en acetona (20 mL), se agregaron NaI (0,97 g; 6,5 mmol; 0,5 eq) y K₂CO₃ (3,0 g; 21,8 mmol; 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. Se agregó (Bromometilo) ciclopropano (1,1 mL; 10,3 mmol; 1,0 eq), y la reacción se sometió a reflujo por 2 días. El solvente se concentró bajo presión reducida, se añadió NaOH 10% y se extrajo el producto con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Se recuperó y utilizó el producto del título (1,23 g; proporción del 79%) sin una

mayor purificación.

C₁₂H₁₄O₃

Masa (calculada) [206]; (encontrada) [M+H⁺] = 207.

LC Rt = 2,38 min; 86% (método de 5 min.)

¹H RMN (dmso-d₆): 0,33-0,34 (2H, m); 0,57-0,59 (2H, m); 1,21-1,25 (1H, m); 3,81 (3H, s); 3,89 (2H, d, J=6.8 Hz); 7,02 (2H, d, J=8,8 Hz); 7,88 (2H, d, J=8,8 Hz).

b) 5-(4-Ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00313] El producto se preparó conforme a un procedimiento general (ruta A1bis) a partir del éster metílico del ácido 4-ciclopropilmetoxi-benzoico (1,17 g; 5,9 mmol; 1,0 eq). Se permitió enfriar la reacción a temperatura ambiente, el sólido que se formó se filtró y se disolvió en H₂O. Se acidificó la solución a pH 4 y se filtró el sólido que se formó, dando 1,2 g de 3-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo que se utilizó directamente para el próximo paso. Se preparó 5-(4-Ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina conforme a un procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). La reacción se concentró y el residuo se precipitó con agua: se obtuvieron 500 mg del producto del título (proporción del 37%), y se utilizó directamente para el próximo paso. C₁₃H₁₅N₃O

c) N-[5-(4-Ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-4-piperidina-1-il-butiramida

[00314] Se preparó el producto conforme al método sintético general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino alcanoico mediante la ruta de aminoácidos, comenzando con 5-(4-ciclopropilmetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (152,9 mg; 0,7 mmol; 1,0 eq) y ácido 4-piperidina-1-il-butírico (168 mg, 1.0 mmol, 1.5 eq). El producto crudo se purificó mediante HPLC; se obtuvo 72,0 mg del producto del título (28% de proporción) como sal formiato.

C₂₂H₃₀N₄O₂

Masa (calculada) [382]; (encontrada) [M+H⁺] = 383.

LC Rt = 1,99 min; 100% (método de 10 min.)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCOOH): 0,33-0,34 (2H, m); 0,55-0,59 (2H, m); 1,19-1,25 (1H, m); 1,38-1,40 (2H, m); 1,49-1,54 (4H, m); 1,70-1,77 (2H, m); 2,28-2,41 (8H,

m); 3,84 (2H, d, J= 6,8 Hz); 6,74 (1H, s); 6,97 (2H, d, J=8.8 Hz); 7,60 (2H, d, J=8,8 Hz); 8,19 (1H,s); 10,40 (1H, s).

Ejemplo 31

4-Azepan-1-il-N-[5-(4-difluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-butiramida

a) Éter etílico del ácido 4-Azepan-1-il-butírico

[00315] Se agregó a una solución de azepan (10,2 mL; 102,0 mmol; 4.0 eq) en tolueno (30 mL), etil 4-bromobutirato (3,8 mL; 26,0 mmol; 1,0 eq) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 10 horas. Se permitió enfriar la mezcla a temperatura ambiente y el sólido presente se filtró y lavó con éter. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar el aminoéster que fue utilizado en el próximo paso sin mayor purificación. C₁₂H₂₃NO₂

b) Ácido 4-Azepan-1-il-butírico

[00316] El producto se preparó conforme a un procedimiento general para la síntesis de ω-aminoácido (ruta C2). La evaporación del agua bajo presión reducida logró 3,8 g del compuesto del título (proporción del 80%) como su sal clorhidrato.

C₁₀H₁₉NO₂

Masa (calculada) [185]; (encontrada) [M+H⁺] =186.

LC Rt = 0,26 min; 100% (método de 5 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCl): 1,53-1,66 (4H, m); 1,77-1,91 (6H, m); 2,30 (2H, t, J=7,2 Hz); 2,98-3,09 (4H, m); 3,27-3,30 (2H, m); 10,42 (1H, br s).

c) Éter metílico del ácido 4-Difluormetoxi-benzoico

[00317] Bajo un flujo de N₂, se disolvieron 1,3 g del éster metílico del ácido 4-hidroxi-benzoico (8,3 mmol; 1,0 eq) y 1,5 g de clorodifluoracetato de sodio (10,0 mmol; 1,2 eq) en DMF (25 mL) en un frasco esférico de dos cuellos; se agregó carbonato de potasio (1.4 g; 10,0 mmol; 1,2 eq) y se calentó la mezcla a 125°C por 3,5 horas. Se diluyó luego la mezcla con agua y se extrajo con DCM; se secaron y evaporaron las fases orgánicas, se purificó el crudo con una columna de Si (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20) para obtener 0,77 g del producto (proporción

del 46%) que se utilizó directamente para el próximo paso. C₉H₈F₂O₃

d) 3-(4-Difluormetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00318] El producto se preparó conforme a un procedimiento general para la síntesis de aminopirazol de 872,0 mg (4,3 mmol; 1,0 eq) de éster metílico del ácido 4-difluormetoxi-benzoico (ruta A1bis). Se utilizaron directamente 818,5 mg del producto del título (proporción del 90%) directamente para el próximo paso.

C₁₀H₇F₂NO₂

e) 5-(4-Difluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00319] El producto se preparó conforme a un procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). Se purificó el producto crudo a través de una columna de SiO₂ con elución con gradiente desde 100% EtOAc hasta EtOAc-MeOH 80:20. Se obtuvo el producto del título (826 mg, proporción del 59%).

C₁₀H₉F₂N₃O

Masa (calculada) [225]; (encontrada) [M+H⁺] = 226.

LC Rt = 1,34 min; 100% (método de 5 minutos).

¹H RMN (DMSO d₆): 4,82 (2H, br s); 5,71 (1H, s); 7,15 (2H, d, J = 8,4 Hz); 7,22 (1H, t, J = 74,0 Hz); 7,67 (2H, d, J = 8,8 Hz); 11,58 (1H, br s)

f) 4-Azepan-1-il-N-[5-(4-difluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-butiramida

[00320] El producto se preparó conforme al método sintético general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino alcanoico a través de la ruta de aminoácidos, comenzando con 5-(4-difluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (149,0 mg; 0,7 mmol; 1.0 eq). Se recuperaron 90,0 mg del compuesto del título como su sal formiato después de la purificación del HPLC.

(35% de proporción).

C₂₀H₂₆F₂N₄O₂

Masa (calculada) [392]; (encontrada) [M+H⁺] = 393, [M+2/2] = 197.

LC Rt = 2,26 min; 100% (método de 10 min.)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCOOH): 1,51-1,60 (8H, m); 1,72-1,76 (2H, m); 2,31

(2H, t, J=7,6 Hz); 2,56 (2H, t, J=7,2 Hz); 2,69 (4H, t, J=5,2 Hz); 6,80 (1H, s); 7,08-7,45 (3H, m); 7,73-7,76 (2H, m); 8,21 (1H, s); 10,50 (1H, br s).

Ejemplo 32

(5-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido trans (±)-2-piperidina-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

a) Ester etílico del ácido trans (±)-2-piperidina-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

[00321] Bajo una atmósfera de N₂, se disolvieron etil 2-formil-1-ciclopropanocarboxilato (3,0 g, 21,1 mmol, 1,2 eq) y piperidina (1,5 g; 17,6 mmol; 1,0 eq) en DCM (45 mL); después de 2 horas a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla a 0°C y se agregó gota a gota sodio triacetoxiborohidruro (5,6 g; 26,4 mmol; 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, luego se lavó la fase orgánica con NaOH ac y agua para dar 3,3 g del producto del título (proporción del 89%).

C₁₂H₂₁NO₂

¹H-RMN (CDCl₃): 0,70-0,75 (1H, m); 1,20-1,38 (4H, m); 1,39-1,43 (3H, m); 1,53-1,61 (5H, m); 2,22-2,27 (1H, m); 2,34-2,43 (5H, m); 4,08-4,17 (2H, m).

b) Ácido trans (±)-2-piperidina-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

[00322] El producto se preparó conforme a un procedimiento general para la síntesis de ω-aminoácidos (ruta C2). La evaporación del agua bajo presión reducida y la trituración con dietiléter logró 1,3 g del compuesto del título (33% de proporción) como sal clorhidrato. C₁₀H₁₇NO₂

Masa (calculada) [183]; (encontrada) [M+H⁺] =184. LC Rt = 0,19 min (método de 5 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCl): 0,96-1,01 (1H, m); 1,06-1,11 (1H, m); 1,27-1,41 (1H, m); 1,62-1,85 (7H, m); 2,82-3,06 (4H, m); 3,36-3,37 (2H, m); 10,88 (1H, bs); 12,38 (1H, bs)

c) (5-o-tolil-2H-pirazol-3-il)-amida de ácido trans (±)-2-piperidina-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

[00323] El producto se preparó conforme al método sintético general para la

síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino alcanoico mediante la ruta de aminoácidos, comenzando de 5-o-tolil-2H-pirazol-3-ilamina (152.0 mg; 0.9 mmol; 1.0 eq) que está comercialmente disponible. Se purificó el producto crudo con HPLC y una columna de SiO₂ con una elución con gradiente del 100% CH₃CN a CH₃CN/2N NH₃ en MeOH 80:20. Se obtuvo el producto del título (18 mg, 6% de proporción). C₂₀H₂₆N₄O

Masa (calculada) [338]; (encontrada) [M+H⁺] =339. [M+2/2]=170. LC Rt = 1.71 min, 100% (método de 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆): 0,62 (1H; br s); 0,94-0,97 (1H, m); 1,27-1,37 (3H, m); 1,44-1,49 (4H, m); 1,65-1,68 (1H, m); 2,08-2,13 (1H, m); 2,30-2,35 (8H, m); 6,62 (1H, s); 7,24-7,27 (3H, m); 7,38 (1H, d, J=6,0 Hz); 10,64 (1H,s); 12,45 (1H, s).

Ejemplo 33

[5-(2-difluoro metoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido trans (±)-2-piperidina-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

a) Ester metílico del ácido 2-difluormetoxi-benzoico

[00324] Se disolvieron 2,0 g de ácido 2-difluormetoxi-benzoico (10,6 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 mL) y se agregó una cantidad catalítica de ácido sulfúrico; la mezcla se calentó a reflujo durante toda la noche. Luego se evaporó el solvente y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se secó y evaporó para dar 1,9 g del producto del título (proporción del 87%). C₉H₈F₂O₃

¹H-RMN (dmso-d₆): 3.82 (3H, s); 6,99-7,40 (2H, m); 7,31 (1H, d, J=8.4 Hz); 7,63-7,67 (1H, m); 7,82-7,84 (1H, m).

b) 3-(2-Difluormetoxi-fenil)-3-oxo-propionitrilo

[00325] El producto se preparó conforme a un procedimiento general para la síntesis de aminopirazol de 1,5 g (7,4 mmol, 1,0 eq) de éster metílico del ácido 2-difluormetoxi-benzoico (ruta A1bis). El producto crudo se utilizó directamente para el próximo paso. C₁₀H₇F₂NO₂

c) 5-(2-Difluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

[00326] El producto se preparó conforme a un procedimiento general para la síntesis de aminopirazol (ruta A2). Se purificó el producto crudo a través de una columna de SiO₂ con elución con gradiente del 100% EtOAc a EtOAc-MeOH 90:10. Se obtuvo el producto del título (1,3 g, proporción del 76%).

C₁₀H₉F₂N₃O

¹H-RMN (dmso-d₆): 4,82 (2H, bs); 5,79 (1H, s); 7,00-7,37 (4H, m); 7,79 (1H, d); 11,74 (1H, bs)

d) [5-(2-difluormetoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido trans (±)-2-piperidina-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico

[00327] El producto se preparó conforme al método sintético general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino alcanoico mediante la ruta de aminoácidos, comenzando de ácido trans (±)-2-piperidina-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico (99,1 mg; 0,6 mmol; 1,3 eq) y 5-(2-difluormetoxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina (125,7 mg; 0,4 mmol; 1,0 eq). Se purificó el producto crudo a través de una columna de SiO₂ con una elución con gradiente del 100% DCM a DCM-NH₃ en MeOH 2N 80:20. Se obtuvo el producto del título (39,9 mg; 23% de proporción). C₂₀H₂₄F₂N₄O₂

Masa (calculada) [390]; (encontrada) [M+H⁺] =391. LC Rt = 1.68 min; 100% (método de 10 min-)

¹H-RMN (dmso-d₆): 0,62-0,65 (1H, m); 0,96-1,00 (1H, m); 1,21-1,69 (7H, br m); 2,13 (1H, br s); 2,30-2,49 (3H, m); 3,29-3,31 (3H, m); 6,91-7,42 (5H, m); 7,72 (1H, d, J=7,2 Hz); 10,67 (1H, s); 12,68 (1H, s)

Ejemplo 34

N-[5-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-2-metil-4-pirrolidin-1-il-butiramida

[00328] El producto se preparó conforme al método sintético general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino alcanoico mediante la ruta de aminoácidos, comenzando de 5-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il-amina (58,0 mg; 0,3 mmol; 1,0 eq) y ácido 2-metil-4-pirrolidin-1-il-butírico (77,0 mg; 0,45 mmol; 1,5 eq). Después de la purificación con HPLC preparativa, se recuperaron 21,1 mg del compuesto del título como sal formiato (18 % de proporción).

C₁₈H₂₃ClN₄O

Masa (calculada) [346]; (encontrada) [M+H⁺] =347. [M+2/2]=174. LC Rt = 1,84 min; 100% (método de 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆ de sal HCOOH): 1,07 (3H, d, J=6,8 Hz); 1,47-1,52 (1H, m); 1,64-1,67 (4H, m); 1,74-1,79 (1H, m); 2,38-2,58 (4H, m); 3,79 (3H, s); 6,87-6,90 (1H, m); 7,25-7,27 (2H, m); 7,33 (1H, t, J=8,4 Hz); 10,42 (1H, br s).

Ejemplo 35

[5-(4-metoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-pentanoico

a) Ester ter-butilico del ácido 5-Amino-3-(4-metoxifenil)-pirazol-1-carboxílico

[00329] Se añadió bicarbonato ditert-butilico (605,0 mg; 2,8 mmol; 1,0 eq) en DCM (3 mL) a una mezcla agitada de manera vigorosa de 5-amino-3-(4-metoxifenil)-pirazol (500,0 mg; 2,7 mmol; 1,0 eq), DCM (20 mL) y una solución acuosa KOH 4,5M (4,7 mL; 21,1 mmol; 8 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se recogió la capa orgánica y se lavó con una solución de agua/salmuera en una proporción 1/1. La evaporación del solvente dió un producto crudo purificado por una columna de SiO₂ (elución DCM), para dar el producto del título (720 mg, proporción del 94%). C₁₅H₁₉N₃O₃

Masa (calculada) [289]; (encontrada) [M+H⁺] =290. LC Rt = 1,43 min; 100% (método de 3 min.)

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,58 (9H, s); 3,78 (3H, s); 5,69 (1H, s); 6,36 (2H, s); 6,96 (2H, br d, J= 8,8 Hz); 7,68 (2H, br d, J= 8,8 Hz).

b) Dimetil éster del ácido 2-(3-Bromo-propilo)-2-metil-malónico

[00330] Se lavó NaH al 60 % en aceite mineral (1,63 g; 40,8 mmol; 1,3 eq) tres veces con hexano y posteriormente se secó. Después de la adición de THF seco (30mL) se enfrió la suspensión a 0°C. Se añadió lenta y cuidadosamente dimetil metilmalonato (4,7 g; 32,3 mmol; 1,0 eq) y se observó el desarrolló de un gas. Se agitó la mezcla por 15 minutos y posteriormente se agregó en una porción 1,3-dibromopropano (24 g; 119,0 mmol; 3,7 eq). Se permitió que la mezcla

alcance la temperatura ambiente y después se agitó por 16 horas más. Se añadió una solución NaOH 1.0 M, se extrajo el crudo con acetato de etilo, se recolectaron las capas orgánicas y se secaron, el aceite que se obtuvo se purificó por una columna de SiO₂ (elución: ciclohexano seguido por EtOAc). Se obtuvo el producto del título (6,6 g; 76% de proporción) C₉H₁₅BrO₄

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,32 (3H, s); 1,67-1,72 (2H, m); 1,861-1,90 (2H, m); 3,51 (2H, t, J= 6,4 Hz); 3,64 (6H, s).

c) Ácido 5-Bromo-2-metil-pentanoico

[00331] Se añadió HBr aq 48% (10 mL, 88,4 mmol) a temperatura ambiente a éster dimetílico del ácido 2-(3-bromo-propil)-2-metil-malónico (1.80 g, 6.74 mmol) y la mezcla se agitó y calentó a 120°C por 24 horas. Después de realizar el enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió una solución NaOH para alcanzar un pH 3 y se extrajo el producto utilizando una mezcla de DCM:MeOH 95:5. El crudo que se obtuvo (0,81 g; 62% de proporción) se limpió lo suficiente para ser utilizado sin una mayor purificación. C₆H₁₁BrO₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,05 (3H, d, J= 7.2 Hz); 1,41-1,50 (1H, m); 1,61-1,70 (2H, m); 1,75-1,83 (2H, m); 2,31-2,40 (1H, m); 3,52 (2H, dd, J= 6,8 Hz, 6,4 Hz).

d) Ester ter-butílico del ácido 5-(5-Bromo-2-metil-pentanoilamino)-3-(4-metoxifenil)-pirazol-1-carboxílico

[00332] Se agregó cloruro de oxalilo (250,0 µL, 3,0 mmol, 1,5 eq) lentamente a una solución de ácido 5-bromo-2-metil pentanoico (390,0 mg, 2,0 mmol, 1,0 eq) en DCM (1mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas con nitrógeno. La evaporación del solvente y el exceso de cloruro de oxalilo proporcionó un residuo que se disolvió en DCM (1 mL) y se agregó gota a gota a una solución de éster ter-butílico del ácido 5-amino-3-(4-metoxifenil)-pirazol-1-carboxílico (656,0 mg; 2,3 mmol; 1,15 eq) y trietilamina (0,28 mL; 2,0 mmol; 1,0 eq) en DCM (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, y después se le agregó una solución de NaHCO₃ saturado y se recolectó y secó la capa orgánica. El producto crudo se purificó a través de una columna de SiO₂ (elución de ciclohexano-DCM desde 10:0 hasta 1:1), y se obtuvo el compuesto del título (237,0 mg, proporción de 25%).

C₂₁H₂₈BrN₃O₄

Masa (calculada) [466]; (encontrada) [M+H⁺] =467

LC Rt = 1,83 min; 92% (método de 3 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,14 (3H, d, J= 6,8 Hz); 1,62 (9H, s); 1,72-1,86 (4H, m); 2,63-2,70 (1H, m); 3,55 (2H; dd; J= 6,8 Hz; 6,4 Hz); 3,78 (3H; s); 7,01 (2H; br d; J= 8,8 Hz); 7,07 (1H; s); 7,79 (2H; br d; J= 8,8 Hz); 10,09 (1H; s).

e) *Ester ter-butílico del ácido 5-[5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-pentanoilamino]-3-(4-metoxifenil)-pirazol-1-carboxílico*

[00333] Se disolvió éster ter-butílico del ácido 5-(5-Bromo-2-metil-pentanoilamino)-3-(4-metoxifenil)-pirazol-1-ácido carboxílico (280,0 mg; 0,6 mmol; 1,0 eq) en DCM (3 mL). Se agregó trietilamina (80 µL; 0,6 mmol; 1,0 eq) y 1-[1,4]-diazepan-1-il-etanona (158 µL; 170,0 mg; 1,2 mmol; 2,0 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego a 50°C durante 16 horas. Se agregó solución de NaHCO₃ saturado y se separó y recolectó la capa orgánica. La evaporación del solvente proporcionó un producto crudo purificado utilizando una columna de SiO₂ (DCM de elución, DCM:MeOH 99:1 a 96:4) y se obtuvo el producto del título (181,3 mg; proporción del 54%). C₂₈H₄₁N₅O₅

Masa (calculada) [527]; (encontrada) [M+H⁺] =528 LC Rt = 1,63 min; 100% (método de 5 minutos).

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,13 (3H; d; J= 6,4 Hz); 1,33-1,50 (4H; m); 1,62 (9H; s); 1,65-1,81 (2H; m); 1,96 (3H; s); 2,34-2,44 (1H; m); 2,52-2,67 (3H; m); 2,98-3,13 (3H; m); 3,40-3,46 (4H; m); 3,80 (3H; s); 7,01 (2H; br d; J= 8,8 Hz); 7,06 (1H; s); 7,79 (2H; br d; J= 8,8 Hz); 10,07 (1H; s).

f) *[5-(4-metoxifenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-pentanoico*

[00334] Se disolvió éster ter-butílico del ácido 5-[5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-pentanoilamino]-3-(4-metoxifenil)-pirazol-1-carboxílico (181,0 mg; 0,34 mmol; 1,0 eq) en DCM (3mL) y HCl 4,0 M en dioxano (0,16 mL; 0,64 mmol; 1,9 eq) se agregó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se agregaron otros 1,9 eq de HCl y se agitó la mezcla durante 3 horas más. Se agregó solución de

NaHCO₃ saturado y se recolectó y secó la capa orgánica. La evaporación del solvente proporcionó el producto del título (120 mg; proporción del 82%).

C₂₃H₃₃N₅O₃

Masa (calculada) [427]; (encontrada) [M+H⁺] =428

LC Rt = 1,58 min; 100% (método de 10 minutos)

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,05 (3H; d; J= 6,4 Hz); 1,26-1,40 (3H; m); 1,50-1,57 (1H; m); 1,62-1,68 (1H; m); 1,70-1,76 (1H; m); 1,96 (3H; s); 2,36-2,42 (2H; m); 2,53-2,50 (2H; m); 2,59-2,62 (1H; m); 3,31-3,34 (2H; m); 3,37-3,47 (4H; m); 3,78 (3H; s); 6,80 (1H; s); 7,00 (2H; br d; J= 8,8 Hz); 7,63 (2H; br d; J= 8,8 Hz); 10,30 (1H; s); 12,6 (1H; s).

Ejemplo 36

[5-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-pentanoico

a) Ester ter-butilico del ácido 5-Amino-3-(4-clorofenil)-pirazol-1-carboxílico

[00335] Se agregó a una solución de 5-Amino-3-(4-clorofenil)-pirazol (2,8 g; 14,5 mmol; 1,0 eq) en DCM (30 mL) hidróxido de potasio (27 mL de una solución de 4,5 M) y bicarbonato dter-butilico (3,5 g; 16,0 mmol; 1,1 eq) en secuencia. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó una completa conversión por un análisis LC-MS. Se recuperó la capa orgánica mediante extracción de agua y se secó bajo presión reducida. El sólido se lavó con MeOH y se filtró para proporcionar 3,6 g de un sólido blanco (proporción del 85%).

C₁₄H₁₆ClN₃O₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,68 (9H; br s); 5,34 (2H; br s); 7,25-7,27 (1H; m); 7,35 (2H; d; J=8,4 Hz); 7,74 (2H;d; J=8,4 Hz).

b) Ester ter-butilico del ácido 5-(5-Bromo-2-metil-pentanoilamino)-3-(4-clorofenil)-pirazol-1-carboxílico

[00336] Se agregó a una solución de ácido 5-bromo-2-metil-pentanoico (1,79 g; 9,2 mmol; 1 eq) en DCM anhidro (8 mL) cloruro de oxalilo (1,0 mL; 12,0 mmol; 1,3 eq) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas.

Después de la evaporación del solvente y del exceso de cloruro de oxalilo, el residuo se disolvió en DCM anhidro (8 mL) y se agregó una solución de éster ter-butílico del ácido 5-amino-3-(4-clorofenil)-pirazol-1-carboxílico (2,7 g; 9,2 mmol; 1,0 eq) y trietilamina (1,7 mL; 12 mmol; 1,3 eq) gota a gota a 0°C. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo cual se agregaron otros 0,5 eq de ácido 5-bromo-2-metil-pentanoico activado. Se agregó HCl 1M; se extrajo el crudo con DCM y se purificó a través de la columna de SiO₂ (eluyente DCM) para proporcionar 3,3 g (proporción del 97%) del producto del título. C₂₀H₂₅BrClN₃O₃

Masa (calculada) [370]; (encontrada) [M+H⁺] = 370/372. LC Rt = 2,33; 95% (método de 5 minutos)

c) *[5-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 5-(4-Acetil-[1,4]diazepan-1-il)-2-metil-pentanoico*

[00337] Se agregó 1-[1,4]Diazepan-1-il-etanona (1,4 mL; 10,8 mmol; 1,2 eq) a una solución de éster ter-butílico del ácido 5-(5-bromo-2-metil-pentanoilamino)-3-(4-clorofenil)-pirazol-1-carboxílico (3,3 g; 9,0 mmol; 1,0 eq) y trietilamina (1,25 mL; 9,0 mmol; 1,0 eq) en 2-butanona (15 mL) y se agitó la mezcla a reflujo durante 48 horas. Después de remover el solvente, se agregó DCM (5 mL) y TFA (3 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. DCM y TFA se evaporaron bajo presión reducida y el crudo se trató con una solución de Na₂CO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. El crudo se purificó a través de la columna de SiO₂ (elución del gradiente del 100% de DCM a DCM-NH₃ en MeOH 2N 92:8). Se recuperaron 1,7 g (proporción del 44%) del producto del título. C₂₂H₃₀ClN₅O₂

Masa (calculada) [431]; (encontrada) [M+H⁺] = 432. LC Rt = 1,80 min; 90% (método de 10 minutos)

¹H-RMN (CDCl₃): 1,14-1,21 (3H; d; J = 6,58 Hz); 1,36-1,53 (1H; m); 1,53-2,0 (6H; m); 2,1 (3H; s); 2,48-3,07 (6H; m); 3,39-3,77 (4H; m); 6,93 (1H;s); 7,49 (2H; d; J= 8,0 Hz); 7,71 (2H;d; J= 8,0 Hz); 10,40 (1H; s); 12,87 (1H; s).

Ejemplo 37

Ácido 4-Pirrolidin-1-il-pentanoico [5-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-amida

a) éster metílico del ácido 4-pirrolidin-1-il-pentanoico

[00338] Se disolvió pirrolidino (3 mL; 36 mmol; 1,2 eq) en DCM (50 mL) y se agregó levulinato de metilo (4 mL; 30 mmol; 1,0 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se agregó Na(OAc)₃BH (7,6 g; 36,0 mmol; 1,2 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se agregó salmuera y se extrajo el crudo con DCM y se secó. Se obtuvieron 2,0 g del producto del título (proporción del 34%). C₁₀H₁₉NO₂

¹H-RMN (CDCl₃): 1,04 (3H; d; J=6,4 Hz); 1,67-1,90 (6H; m); 2,26-2,43 (3H; m); 2,51-2,54 (4H; m); 3,64 (3H; s).

b) Ácido 4-pirrolidin-1-il-pentanoico

[00339] A una suspensión de éster metílico del ácido 4-pirrolidin-1-il-pentanoico (2,0 g; 10,0 mmol) en agua (20 mL), se agregó NaOH (0,8 g; 20,0 mmol; 2,0 eq) y se calentó la mezcla a reflujo durante 10 horas. Luego se permitió que la reacción se enfriara a temperatura ambiente, luego se ajustó el pH a 3 con HCl 37% y se concentró la mezcla bajo presión reducida. El residuo se trató con EtOH; el cloruro de sodio precipitado se filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida, lo que brindó 1,7 g del compuesto del título como sólido blanco (proporción del 99%).

C₉H₁₇NO₂

¹H-RMN (dmso-d₆): 1,22 (3H; d; J=6,4 Hz); 1,64-1,74 (1H; m); 1,81-1,96 (4H; m); 1,97-2,07 (1H; m); 2,23-2,30 (1H; m); 2,36-2,44 (1H; m); 2,97-3,02 (2H; m); 3,20-3,26 (1H; m); 3,35-3,46 (2H; m); 10,80 (1H; s)

c) [5-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-il]-amida de ácido 4-pirrolidin-1-il-pentanoico

[00340] El producto se preparó de acuerdo con el método sintético general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas de ácido ω-amino alcanoico vía la ruta del aminoácido, comenzando con 5-(4-clorofenil)-2H-pirazol-3-ilamina (97,0 mg; 0,5 mmol; 1,0 eq) y ácido 4-pirrolidin-1-il-pentanoico (128,0 mg; 0,7 mmol; 1,5 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego durante 8 horas a 50°C para permitir la formación completa del isómero acilado de nitrógeno exocíclico. Después de la purificación vía HPLC preparativa, se

recuperaron 150,3 mg del compuesto del título como sal formiato (proporción del 87%). $C_{18}H_{23}ClN_4O$

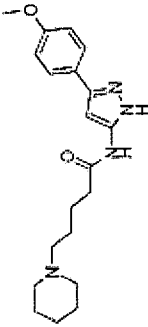
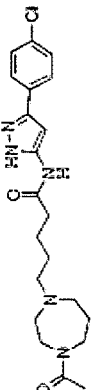
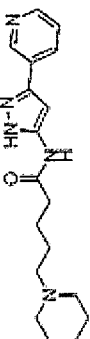
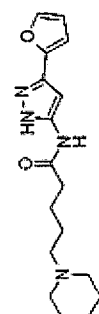
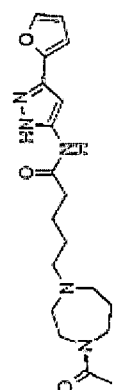
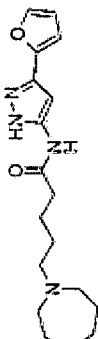
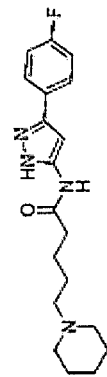
Masa (calculada) [346]; (encontrada) $[M+H^+] = 347$.

LC Rt = 1,69 min, 100% (método de 10 minutos)

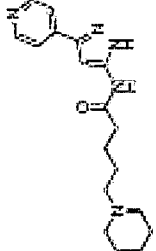
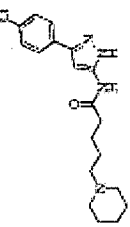
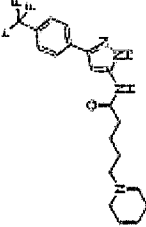
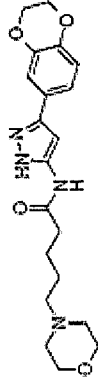
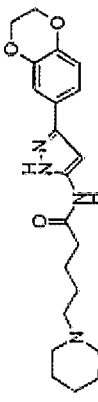
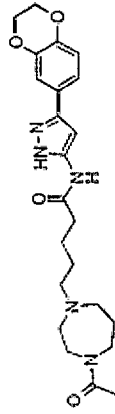
^1H -RMN (dmso- d_6 en sal formiato): 1,11 (3H; d; $J=6,4$ Hz); 1,63-1,80 (5H; m); 1,90-1,99 (1H; s); 2,29-2,42 (2H; m); 2,80-2,86 (5H; m); 6,82 (1H; s); 7,46-7,49 (2H; m); 7,70-7,73 (2H; m); 8,19 (1H; s); 10,55 (1H; br s)

Tabla 3- Ejemplos 38-372

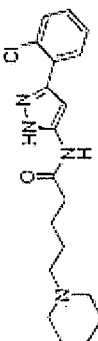
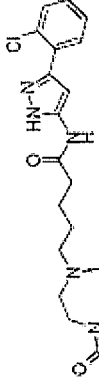
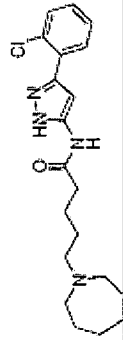
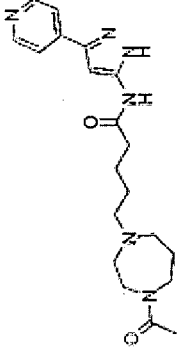
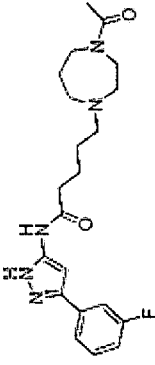
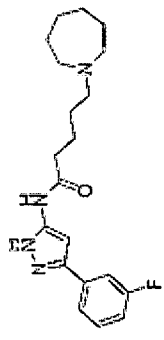
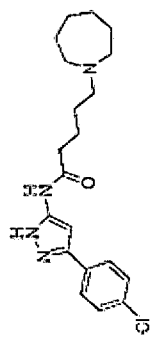
[00341] La Tabla 3 muestra una selección de los compuestos sintetizados, que se prepararon de acuerdo con el método indicado en la última columna de la tabla y explicado en detalle en los Procedimientos Experimentales con la síntesis de los Ejemplos 1-37. Cuando el compuesto se indica como la sal HCl, significa que la sal fue formada por la disolución de la base libre en metanol y el agregado de 1 eq HCl 1M en éter seguido de la evaporación de los solventes. Cuando se indica que el compuesto es una sal HCOOH (ácido fórmico), el mismo fue purificado por HPLC preparativa.

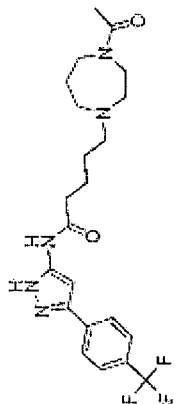
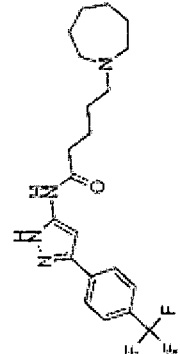
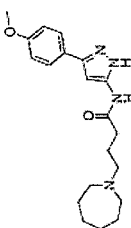
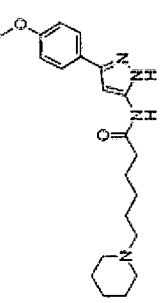
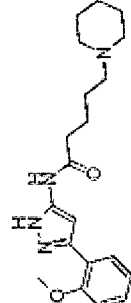
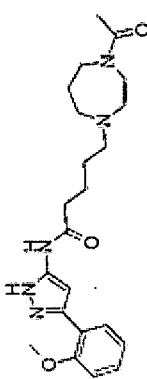
Ejemplo	Estructura	Sal	Fórmula original	MW original	Masa hallada	% Pureza LC	LC Rt	Método LC (min)	Método sintético
38			C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₂	356,46	357	100	1,64	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
39		HCOO H	C ₂₁ H ₂₈ N ₅ O ₂ Cl	417,93	418	100	1,74	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
40			C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O	327,43	328,15	99	0,23	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
41		HCOO H	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₂	316,41	317,18	99	Solvente primario 1,53	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
42		HCOO H	C ₁₉ H ₂₇ N ₅ O ₃	373,46	374,22	99	Pico doble 0,28 1,34	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
43		HCOO H	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂	330,43	331,24	99	1,77	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
44		HCOO H	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O	344,44	345,22	99	Pico primario 1,96	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico

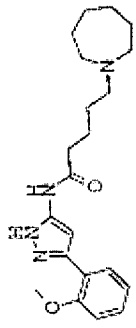
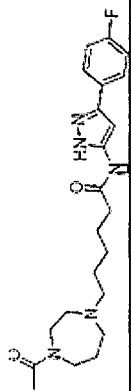
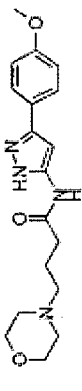
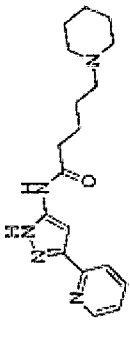
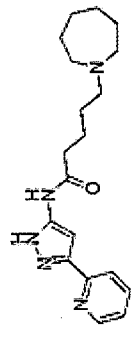
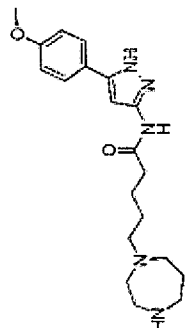
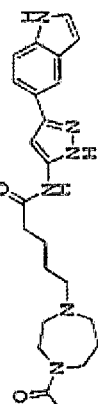
45		HCOOH	C21H28FN5O2	401,49	402,23	99	1,74	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
46		HCOOH	C20H27FN4O	358,46	359,2	99	2,06	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
47			C19H25N4OBr	405,33	405	100	1,98	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
48		HCOOH	C19H26N4O3	358,43	359	100	1,46	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
49		HCOOH	C21H28N5O2 Br	462,38	462	100	1,9	10	Ruta B1/B2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
50		HCOOH	C21H28N5O2 Br	462,38	462	100	1,94	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
51			C23H33N5O3	427,55	428,31	99	1,48	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico

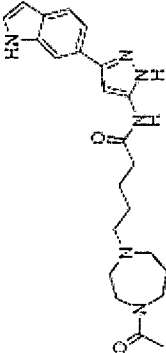
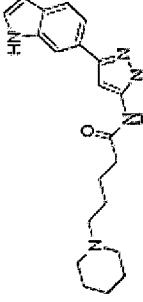
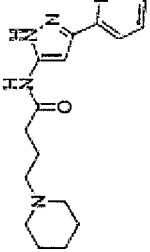
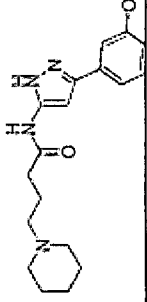
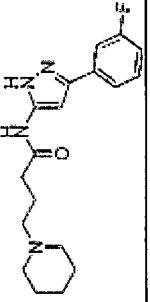
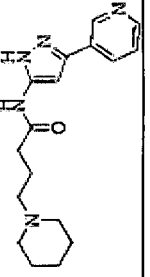
52			C22H32N4O2	384,53	385,28	99	1,74	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
53			C18H25N5O	327,42	328	95	0,21	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
54			C19H25N4OCl	360,88	361	100	1,88	10	Síntesis de un tubo(1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
55			C20H25N4OF 3	394,43	395	100	2,09	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
56			C20H26N4O4	386	387	100	0,24 y 1,40	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
57		HCOO H	C21H28N4O3	384	385	100	0,23 y 1,58	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
58		HCOO H	C23H31N5O4	441	442	100	1,41	10	svntesis de un tubo (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico

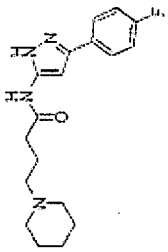
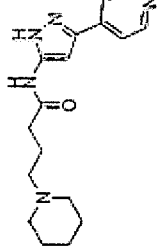
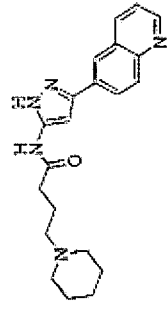
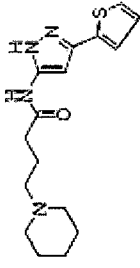
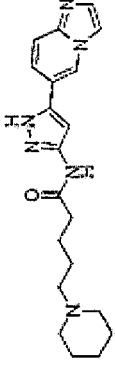
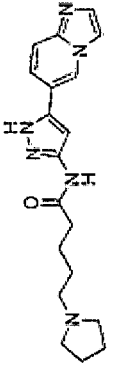
59			C22H30N4O3	398	399	100	1,44	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
60			C19H25ClN4O	360	361	98	1,81	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
61		HCOO H	C21H28ClN5O 2	417	418	100	1,64	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
62		HCOO H	C20H27ClN4O	374	375	100	1,74	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
63			C20H28N4O2	356	357	95	1,63	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
64		HCOO H	C22H31N5O3	413	414	97	1,46	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
65			C21H30N4O2	370	371	99	1,78	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
66		HCOO H	C18H23ClN4O 2	362	363	100	1,51	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico

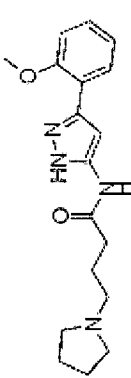
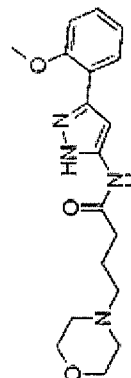
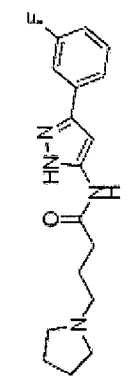
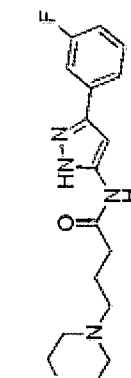
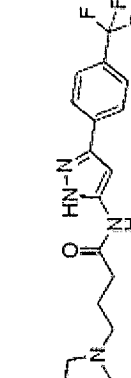
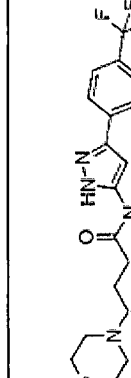
67			C19H25ClN4O	360	361	99	1,64	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
68		HCOO H	C21H28ClN5O 2	417	418	100	1,48	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
69			C20H27ClN4O	374	375	97	1,78	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
70			C20H28N6O2	384,47	385	100	0,19	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
71		HCOO H	C21H28N5O2 F	401,47	402	100	1,51	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
72		HCOO H	C20H27N4OF	358,45	359	100	1,81	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
73		HCOO H	C20H27N4OCl	374,90	375	100	2,03	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico

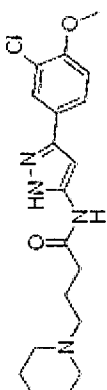
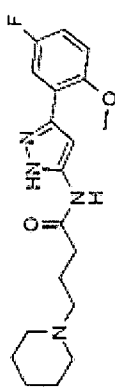
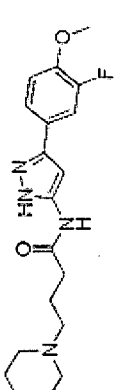
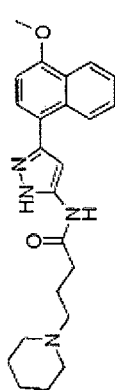
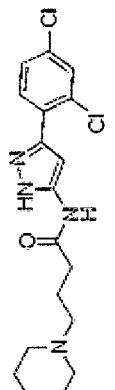
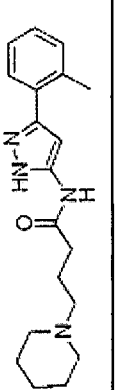
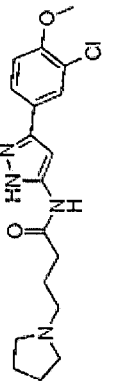
74		HCOO H	C22H28N5O2 F3	451,48	452	100	1,96	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H- pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
75		HCOO H	C21H27N4O F 3	408,46	409	100	2,21	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H- pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
76		HCOO H	C20H28N4O2	356,46	357	100	1,81	10	síntesis en un recipiente de (1H- pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
77		HCOO H	C21H30N4O2	370,48	371	99	1,73	10	síntesis en un recipiente de (1H- pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
78		HCOO H	C20H28N4O2	356,46	357	100	1,69	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H- pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
79			C22H31N5O3	413,51	414	100	1,58	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H- pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico

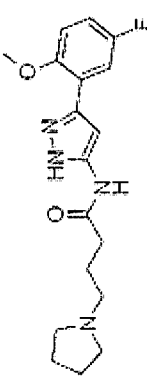
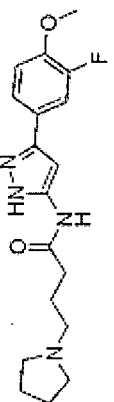
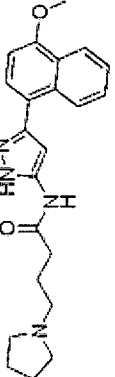
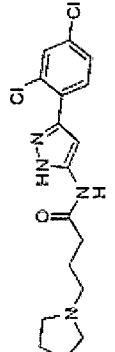
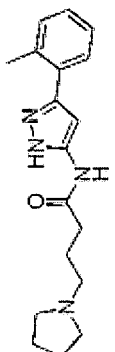
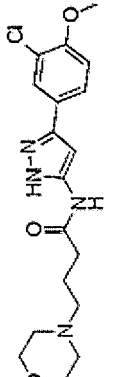
80		HCOOH	C21H30N4O2	370,48	371	100	1,84	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
81			C22H30N5O2 F	415,50	416	100	1,58		síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
82			C18H24N4O3	344,40	345	97	1,38		síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
83			C18H25N5O	327,42	318	90	0,23	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
84			C19H27N5O	341,45	342	100	0,23	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol; síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
85			C20H29N5O2	371,49	372,3	97	0,68	10'	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
86		HCOOH	C23H30N6O2	422	423	100	1,36	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico

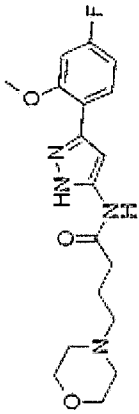
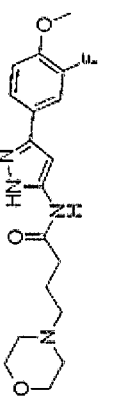
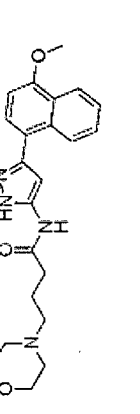
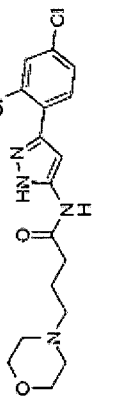
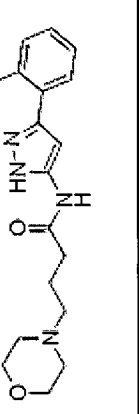
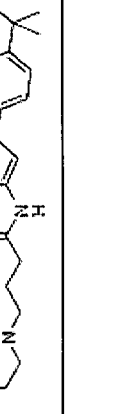
87		HCOO H	C23H30N6O2	422	423	95	1,54	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
88		HCOO H	C21H27N5O	365	366	100	1,68	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico
89			C17H23N5O	313	314	100	0,53	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico (temperatura ambiente)
90			C18H26N4O2	342	343	100	1,59	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico (temperatura ambiente)
91		HCOO H	C18H23FN4O	330	331	100	1,56	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico (temperatura ambiente)
92			C17H23N5O	313	314	100	0,22 y 0,32	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico (temperatura ambiente)

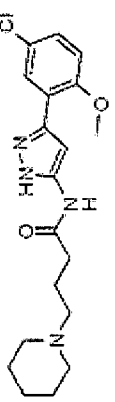
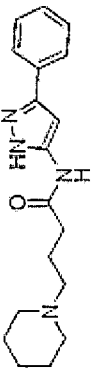
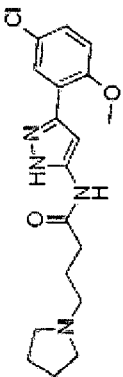
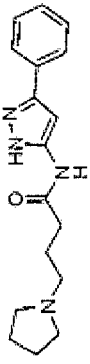
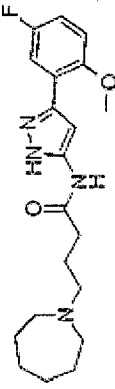
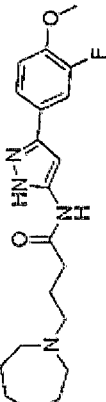
93			C18H23FN4O	330	331	100	1,54	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico (temperatura ambiente)
94			C17H23N5O	313	314	100	0,22	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico (temperatura ambiente)
95			C21H25N5O	363	364	100	1,33	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico (temperatura ambiente)
96			C16H22N4OS	318	319	100	1,33	10	síntesis en un recipiente de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico (temperatura ambiente)
97			C20H26N6O	366	367	95	0,27	10	Método general de dos pasos (síntesis del ácido ω-bromo-alcanoico (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas seguido de la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico)
98			C19H24N6O	352	353	95	0,25	10	Método general de dos pasos (síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-bromo-alcanoico seguido de la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico)

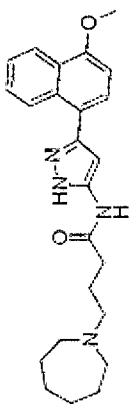
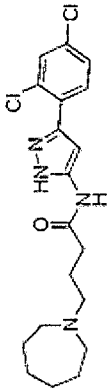
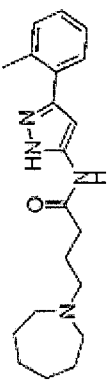
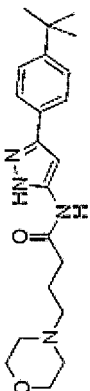
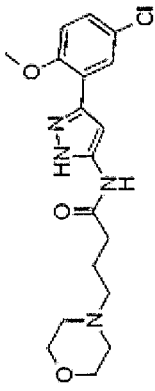
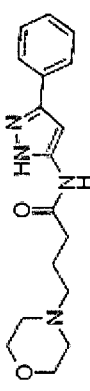
99		HCOO H	C18H24N4O2	328,4	329	100	1,48	10	Método general para la síntesis del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
100		HCOO H	C18H24N4O3	344,4	345	99	1,36	10	Método general para la síntesis del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
101		HCOO H	C17H21N4OF	316,4	317	100	1,43	10	Método general para la síntesis del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
102		HCOO H	C17H21N4O2 F	332,4	333	100	1,31	10	Método general para la síntesis del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
103		HCOO H	C18H21N4OF 3	366,4	367	100	1,89	10	Método general para la síntesis del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
104		HCOO H	C18H21N4O2 F3	382,4	383	100	1,81	10	Método general para la síntesis del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido

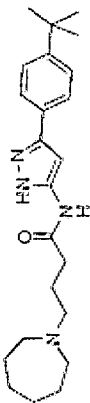
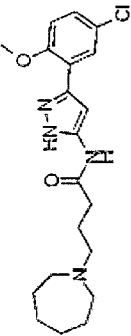
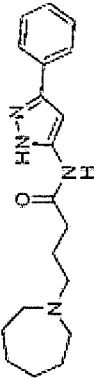
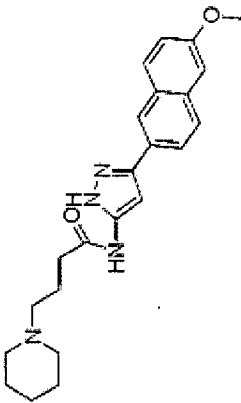
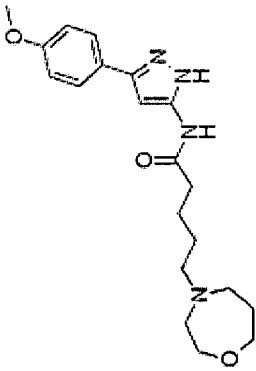
105		HCOO H	C19H25N4O2 Cl	376,9	377	100	1,73	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
106		HCOO H	C19H25N4O2 F	360,4	361	100	1,66	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
107		HCOO H	C19H25N4O2 F	360,4	361	100	1,56	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de la ruta de aminoácido
108		HCOO H	C23H28N4O2	392,5	393	100	2,06	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
109		HCOO H	C18H22N4OCl2	381,3	382	100	1,96	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
110		HCOO H	C19H26N4O	326,4	327	100	1,6	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
111		HCOO H	C18H23N4O2 Cl	362,9	363	100	1,71	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido

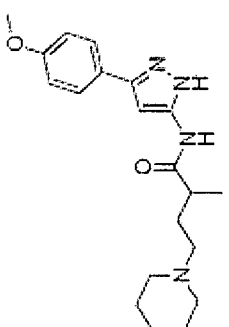
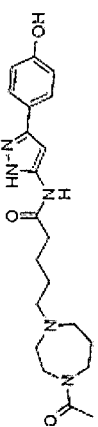
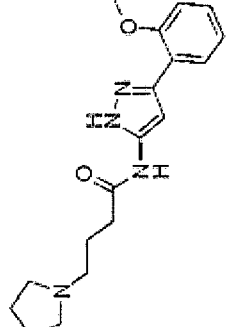
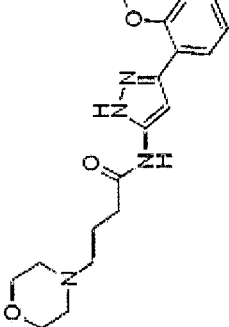
112		HCOO H	C18H23N4O2 F	346,4	347	100	1,58	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
113		HCOO H	C18H23N4O2 F	346,4	347	100	1,49	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
114		HCOO H	C22H26N4O2	378,5	379	100	1,96	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
115		HCOO H	C17H20N4OCl 2	367,3	367	100	1,89	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
116		HCOO H	C18H24N4O	312,4	313	100	1,49	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
117		HCOO H	C18H23N4O3 Cl	378,9	379	100	1,58	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido

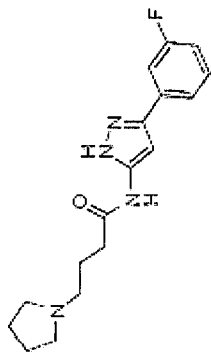
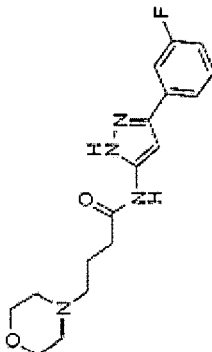
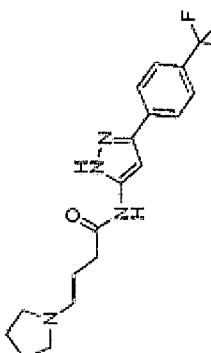
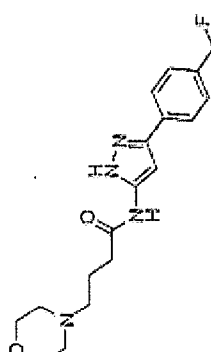
118		HCOO H	C18H23N4O3 F	362,4	363	100	1,48	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
119			C18H23N4O3 F	362,4	363	100	1,39	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
120		HCOO H	C22H26N4O3	394,5	395	100	1,86	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
121		HCOO H	C17H20N4O2 Cl2	383,3	383	100	1,78	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
122		HCOO H	C18H24N4O2	328,4	329	99	1,39	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
123		HCOO H		368	369	100	2,33	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de la ruta de

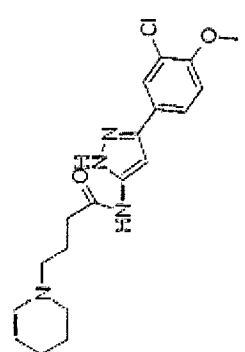
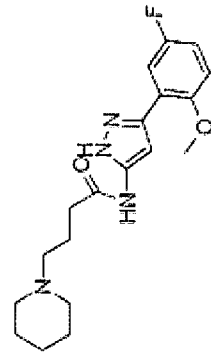
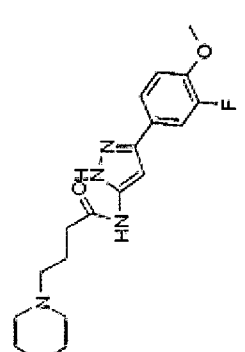
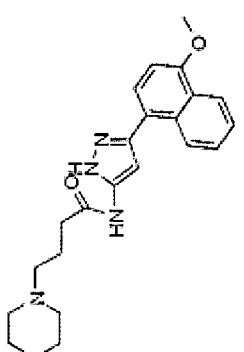
124		HCOOH		376	377	100	1,89	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
125		HCOOH		312	313	95	1,48	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
126		HCOOH		362	363	100	1,83	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
127		HCOOH		298	299		1,34	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
128		HCOOH	C20H27N4O2 F	374,45	375,45	99	1,81	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
129		HCOOH	C20H27N4O2 F	374,45	375,45	97	1,73	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido

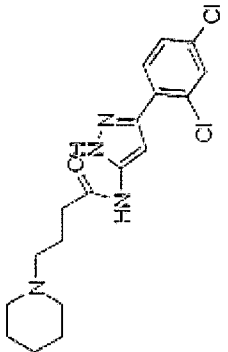
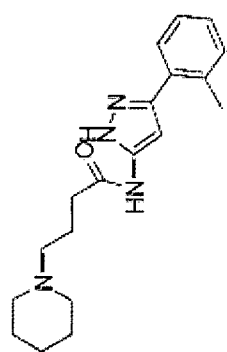
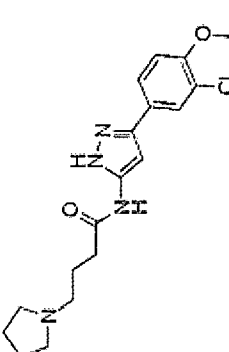
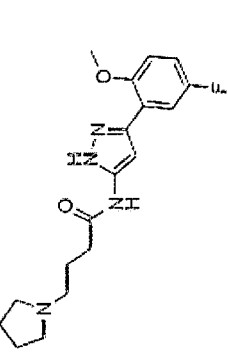
130		HCOOH	C24H30N4O2	406,52	407,52	98	2,13	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
131		HCOOH	C19H24N4OCl2	395,33	396,33	99	2,06	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
132		HCOOH	C20H28N4O	340,46	341,46	96	1,73	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
133		N	C21H30N4O2	370,49	371,49	99	2,18	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
134		HCOOH	C18H23N4O3Cl	378,85	379,85	99	1,71	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
135		HCOOH	C17H22N4O2	314,38	315,38	99	Pico doble 0,24 1,28	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido

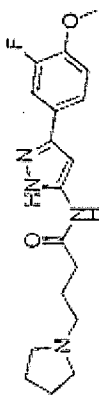
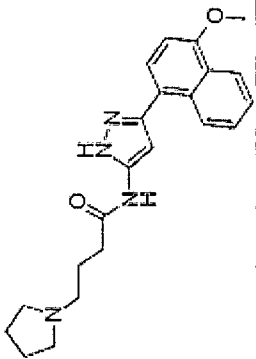
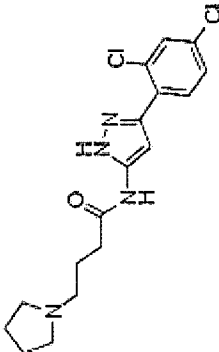
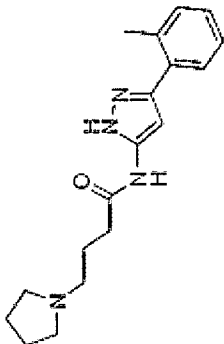
136		HCOOH	C23H34N4O	382,54	383,54	99	2,45	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
137		HCOOH	C20H27N4O2Cl	390,91	391,91	99	2,08	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
138		HCOOH	C19H26N4O	326,44	327,44	99	1,69	10	Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
139		HCOOH	C23H28N4O2	392,49	393, 197	100	2,04	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido
140		HCOOH	C20H28N4O3	372,46	373, 187	100	1,48	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-amino-alcanoico por medio de ruta de aminoácido

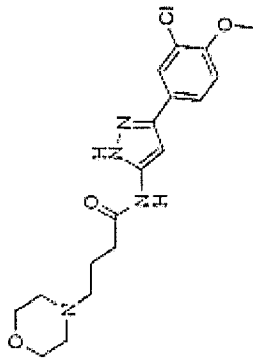
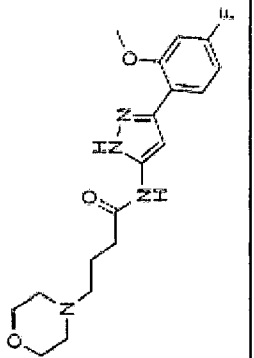
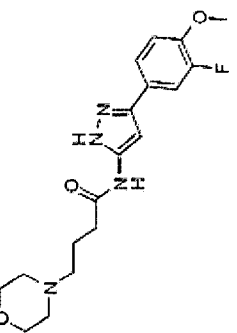
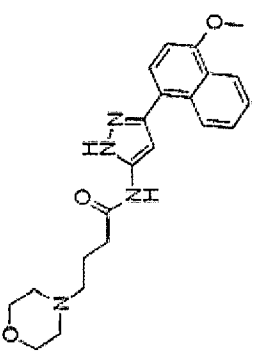
141			C20H28N4O2	356,46	357, 179	100	1,66	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
142			C21H29N5O3	399,49	400	98	1,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
143		HCOO H	C18H24N4O2	328,41	329, 258, 165	100	1,48	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
144		HCOO H	C18H24N4O3	344,41	345, 173, 258	99	1,36	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

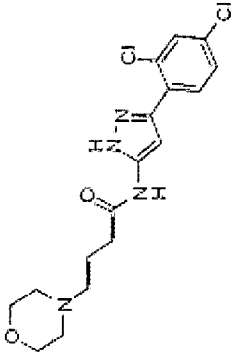
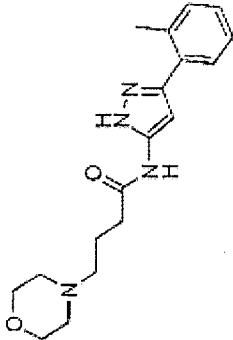
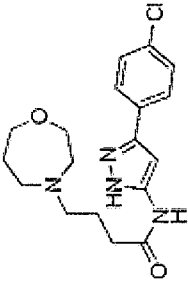
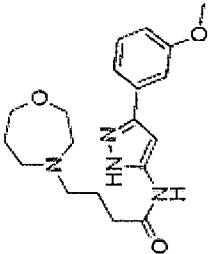
145		HCOOH	C ₁₇ H ₂₁ N ₄ O ₂ F	316,37	317, 246, 159	100	1,43	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-ari)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
146		HCOOH	C ₁₇ H ₂₁ N ₄ O ₂ F	332,37	333,246, 167	100	1,31	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-ari)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
147		HCl	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ O ₂ F ₃	366,38	367	100	1,89	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-ari)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
148		HCOOH	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ O ₂ F ₃	382,38	383, 296, 192	100	1,83	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-ari)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

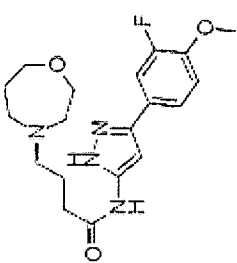
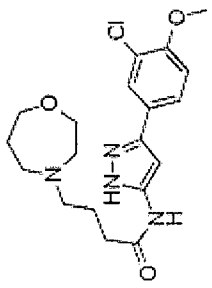
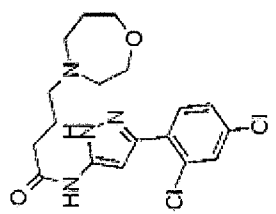
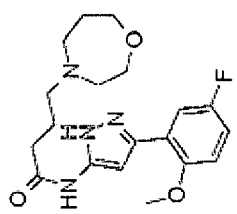
149		HCOO H	C19H25N4O2 Cl	376,88	377, 292, 189	100	1,73	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-ari)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
150		HCOO H	C19H25N4O2 F	360,43	361, 181	100	1,66	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-ari)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
151		HCOO H	C19H25N4O2 F	360,43	361, 276, 181	100	1,56	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-ari)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
152		HCOO H	C23H28N4O2	392,49	393, 308, 197	100	2,06	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-ari)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

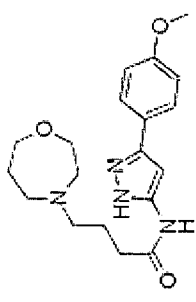
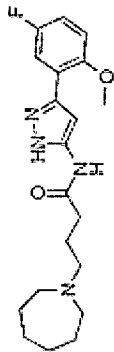
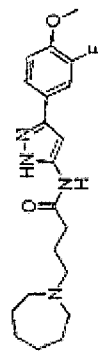
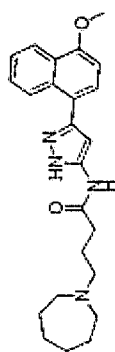
153		HCOO H	C18H22N4OCl2	381,30	381, 191	100	1,96	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
154		HCOO H	C19H26N4O	326,44	327, 242, 164	100	1,59	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
155		HCOO H	C18H23N4O2 Cl	362,85	363, 292, 182	100	1,71	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
156		HCOO H	C18H23N4O2 F	346,40	347, 276, 174	100	1,58	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

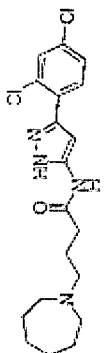
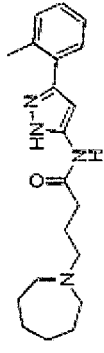
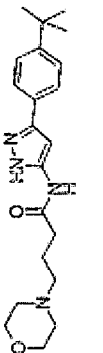
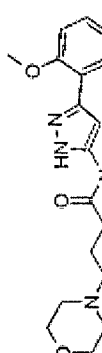
157			C18H23N4O2 F	346,40	347, 174	100	1,54	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
158		HCOO H	C22H26N4O2	378,47	379, 308, 190	100	1,94	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
159		HCOO H	C17H20N4OCl 2	367,27	367, 296, 184	100	1,89	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
160		HCOO H	C18H24N4O	312,41	313, 157	99	2,38	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

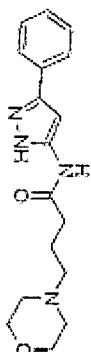
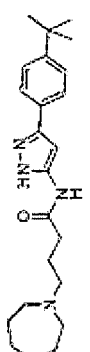
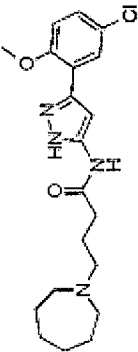
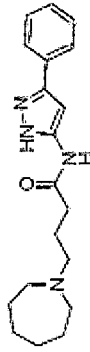
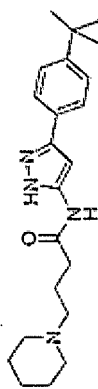
161		HCOO H	C18H23N4O3 Cl	378,85	379, 291, 190	100	1,58	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
162		HCOO H	C18H23N4O3 F	362,40	363, 276, 182	100	1,48	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
163			C18H23N4O3 F	362,40	363, 276, 182	100	1,39	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
164		HCOO H	C22H26N4O3	394,47	395, 308, 198	100	1,86	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

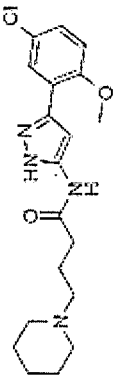
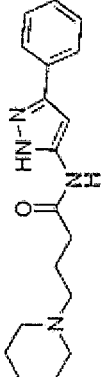
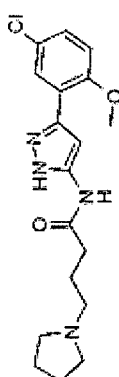
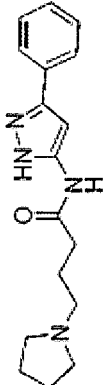
165		HCOO H	C17H20N4O2 Cl2	383,27	383, 192	100	1,78	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
166		HCOO H	C18H24N4O2	328,41	329	98	1,38	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
167		HCOO H	C18H23N4O2 Cl	362,85	363, 182	100	1,66	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
168		HCOO H	C19H26N4O3	358,43	359, 258	100	1,43	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

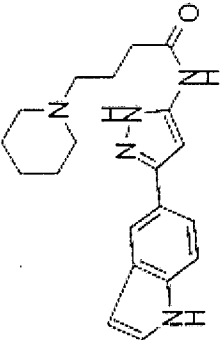
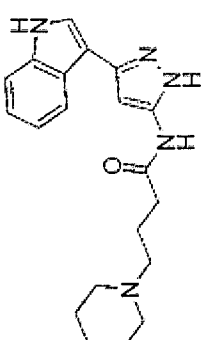
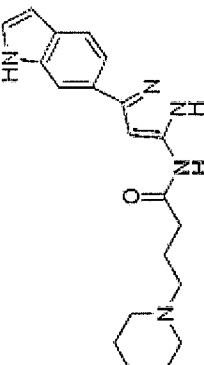
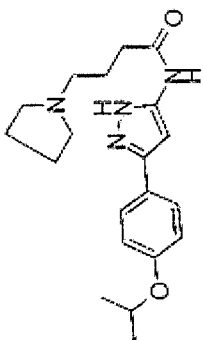
169		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₃ F	376,43	377, 276	100	1,41	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
170		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₃ Cl	392,88	393, 292	100	1,64	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
171		HCOOH	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ Cl ₂	397,30	397	100	1,83	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
172		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₃ F	376,43	377, 276	100	1,58	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido

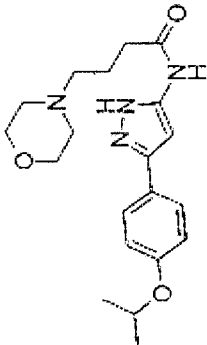
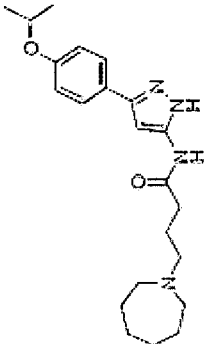
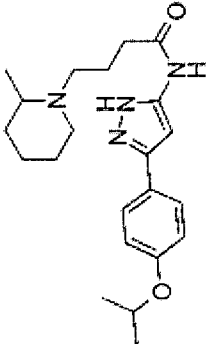
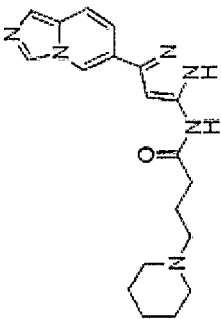
173				C19H26N4O3	358,43	359, 258	100	1,43	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
174		HCOO H		C20H27N4O2 F	374,45	375, 188	98	1,81	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
175		HCOO H		C20H27N4O2 F	374,45	375, 188	97	1,73	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
176		HCOO H		C24H30N4O2	406,52	407, 204	98	2,13	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

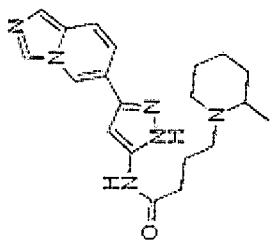
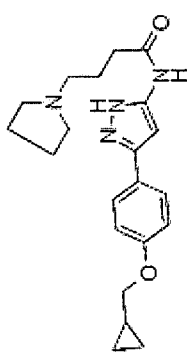
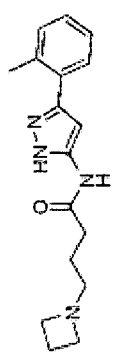
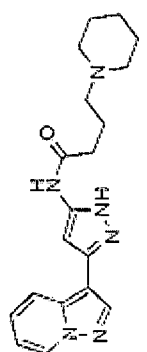
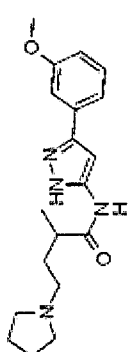
177		HCOO H	C19H24N4OCl2	395,33	395	100	2,06	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
178		HCOO H	C20H28N4O	340,46	341	96	1,74	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
179			C21H30N4O2	370,49	371	98	2,18	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
180		HCOO H	C18H23N4O3 Cl	378,85	379	100	1,71	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

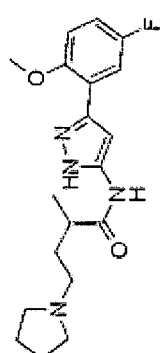
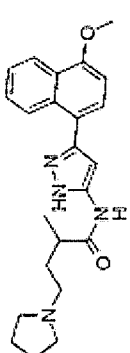
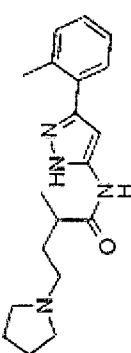
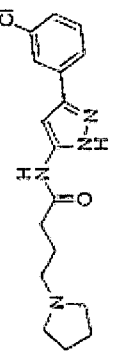
181		HCOO H	C17H22N4O2	314,38	315, 158	100	1,26	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
182		HCOO H	C23H34N4O	382,54	383	100	2,43	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
183		HCOO H	C20H27N4O2 Cl	390,91	391	100	2,08	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
184		HCOO H	C19H26N4O	326,44	327	98	1,69	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
185		HCOO H	C22H32N4O	368,52	369, 185	100	2,33	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

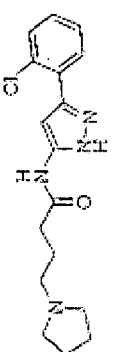
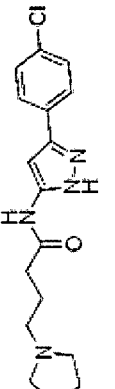
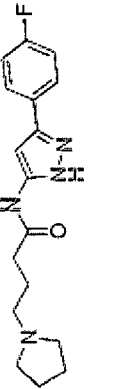
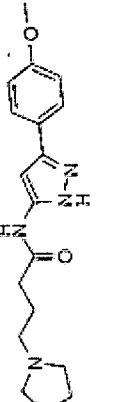
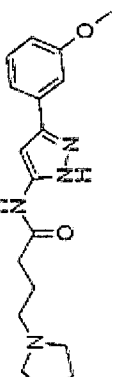
186		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₂ Cl	376,88	377, 189	100	1,89	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
187		HCOOH	C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O	312,41	313, 157	95	1,48	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
188		HCOOH	C ₁₈ H ₂₃ N ₄ O ₂ Cl	362,85	363, 182	100	1,83	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
189		HCOOH	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O	298,38	299, 150	97	1,44	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

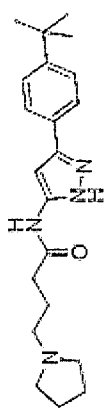
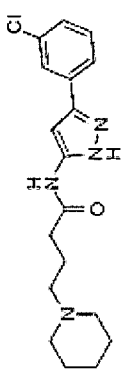
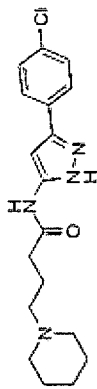
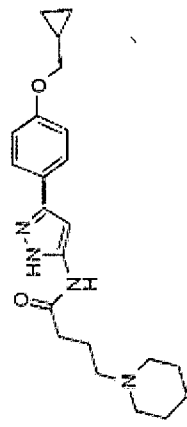
190		HCOOH	C20H25N5O	351,45	352, 177, 267	95	1,46	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácidos
191		HCOOH	C20H25N5O	351,45	352, 177, 267	93	1,49	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico mediante la ruta de aminoácidos
192		HCOOH	C20H25N5O	351,45	352, 177, 267	98	1,61	10	aminopirazol; método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico mediante la ruta de aminoácidos
193			C20H28N4O2	356,46	357,158	100	1,81	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico mediante la ruta de aminoácidos

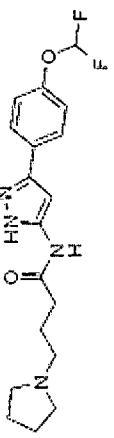
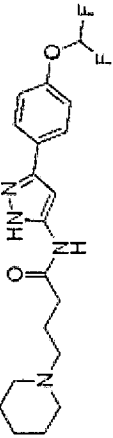
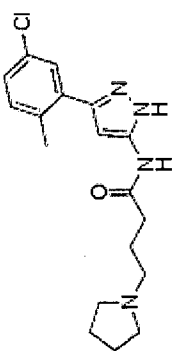
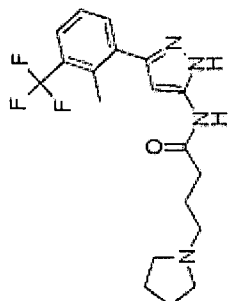
194			C20H28N4O3	372,46	373, 166	100	1,69	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico mediante la ruta de aminoácidos
195		HCOOH	C22H32N4O2	384,52	385,172	100	2,08	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico mediante la ruta de aminoácidos
196			C22H32N4O2	384,52	385,172	100	2,06	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; método general para la síntesis de (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico mediante la ruta de aminoácidos
197		HCOOH	C19H24N6O	352,43	353	95	0,23	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico mediante la ruta de aminoácidos

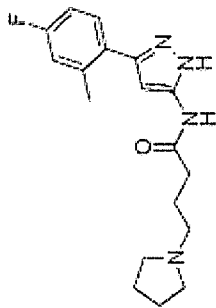
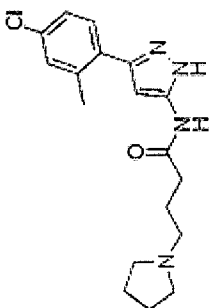
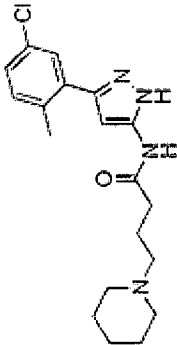
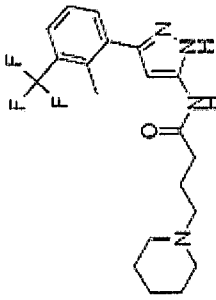
198		HCOO H	C20H26N6O	366,46	367, 184	95	0,23	10	Ruta A1/A2 para el aminopirazol; método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico mediante la ruta de aminoácidos
199			C21H28N4O2	368,47	369, 158	98	1,34	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
200			C17H22N4O	298,38	299, 150	99	1,73	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
201		HCOO H	C19H24N6O	352,43	353, 177	98	1,36	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
202		HCOO H	C18H26N4O2	342,44	343, 172	97	1,59	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido

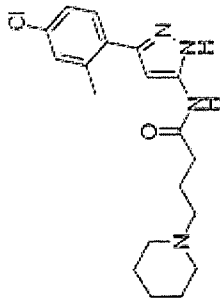
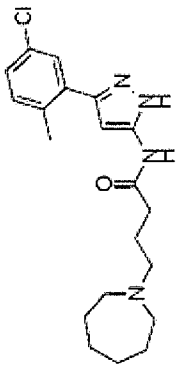
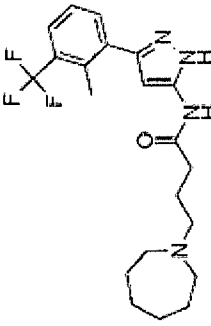
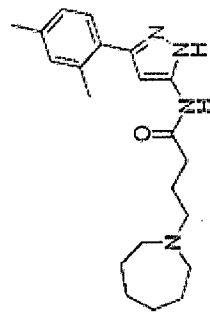
203		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₂ F	360,43	361, 181	95	1,66	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
204		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₂ F	360,43	361, 181	100	1,76	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
205		HCOOH	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂	392,49	393, 197	100	2,09	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
206		HCOOH	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O	326,44	327, 165	95	1,59	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
207		HCOOH	C ₁₇ H ₂₁ N ₄ OCl	332,83	333, 167	100	1,71	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

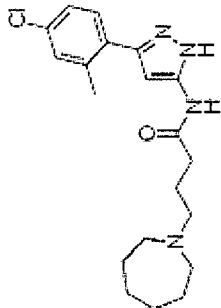
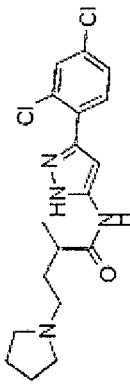
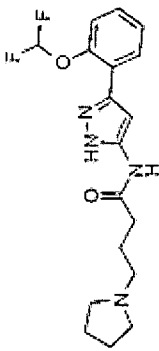
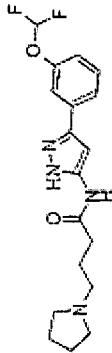
208		HCOOH	C17H21N4OCl	332,83	333, 167	100	1,54	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
209		HCOOH	C17H21N4OCl	332,83	333, 167	100	1,71	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
210			C17H21N4OF	316,37	317, 159	100	1,49	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
211			C18H24N4O2	328,41	329, 165	96	1,44	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
212			C18H24N4O2	328,41	329, 165	97	1,41	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido

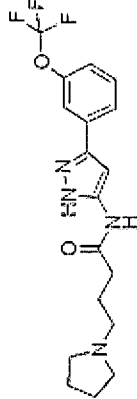
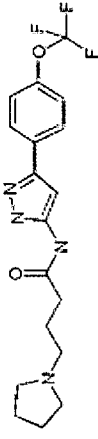
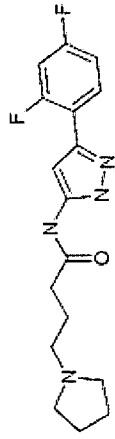
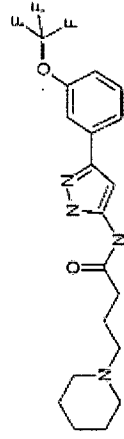
213		HCOOH	C21H30N4O	354,49	355, 178	100	2,23	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
214		HCOOH	C18H23N4OCl	346,85	347, 174	100	1,79	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
215		HCOOH	C18H23N4OCl	346,85	347, 174	100	1,81	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido
216		HCOOH	C22H30N4O2	382,50	383	100	1,99	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)-amidas del ácido ω-aminoalcanoico por medio de ruta de aminoácido

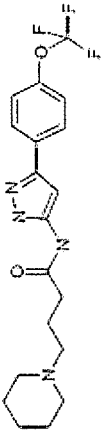
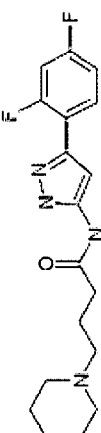
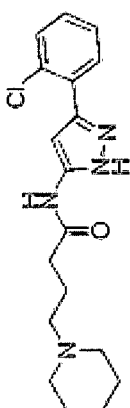
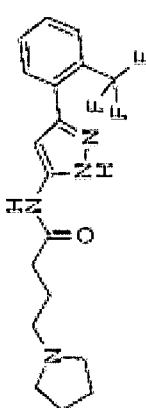
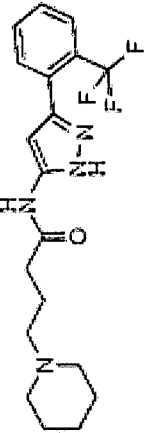
217		HCOOH	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ F ₂	364,39	365, 183	100	2,04	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
218		HCOOH	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂ F ₂	378,42	379, 190	100	2,74	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
219		HCOOH	C ₁₈ H ₂₃ N ₄ OCl	346,85	347, 174	100	1,84	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
220			C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₂ F ₃	380,41	381,198	100	2,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

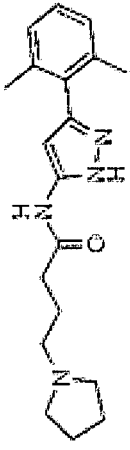
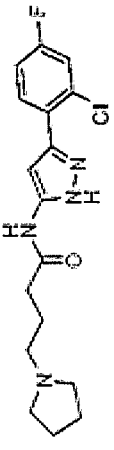
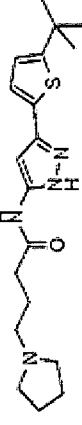
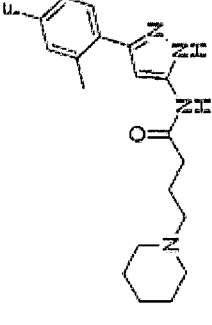
221		HCOOH	C18H23N4OF	330,40	331,166	98	1,61	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
222			C18H23N4OCl	346,85	347,174	100	1,88	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
223		HCOOH	C19H25N4OCl	360,88	361,181	100	1,93	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
224		HCOOH	C20H25N4OF3	394,43	395,198	100	2,11	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

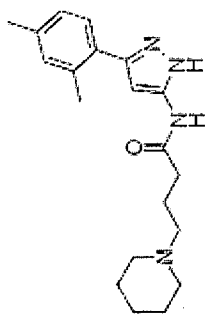
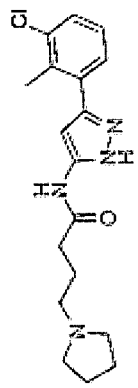
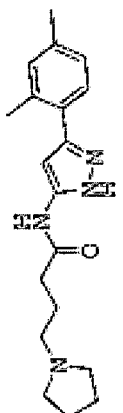
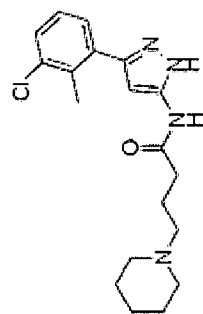
225		HCOO H	C19H25N4OCl	360,88	361	100	2,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
226		HCOO H	C20H27N4OCl	374,91	375, 188	100	2,13	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
227			C21H27N4OF 3	408,46	409, 205	100	2,26	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
228		HCl	C21H30N4O	354,49	355, 176	100	2,03	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

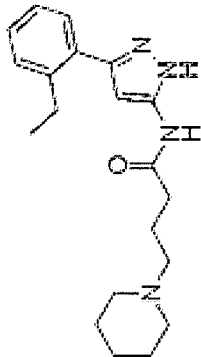
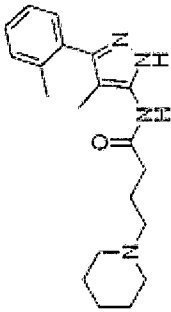
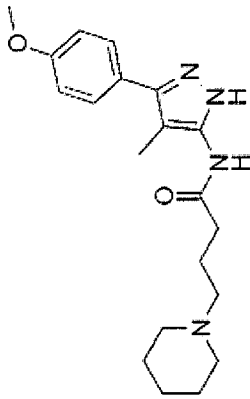
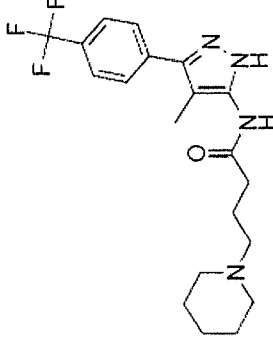
229		HCl	C20H27N4OCl	374,91	375, 188	100	2,13	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
230		HCOOH	C18H22N4OCl2	381,30	382, 191	100	2,03	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
231		HCOOH	C18H22N4O2 F2	364,39	364	100	1,59	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
232		HCOOH	C18H22N4O2 F2	364,39	364, 182	100	1,71	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

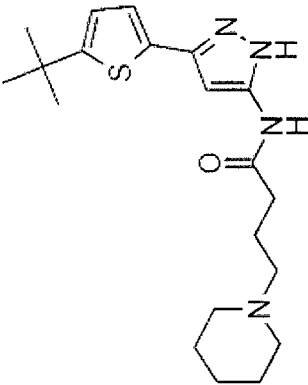
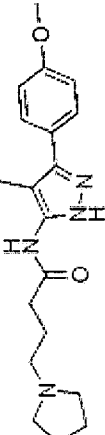
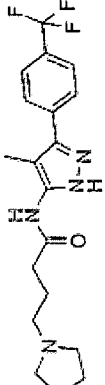
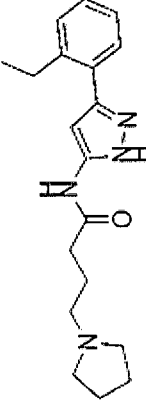
238		HCOO H	C18H21N4O2 F3	382,38	382, 191	100	2,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
239		HCOO H	C18H21N4O2 F3	382,38	382, 191	100	2,03	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
240		HCl	C17H20N4OF 2	334,36	335, 167	97	1,4	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
241		HCOO H	C19H23N4O2 F3	396,41	396, 198	100	2,09	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

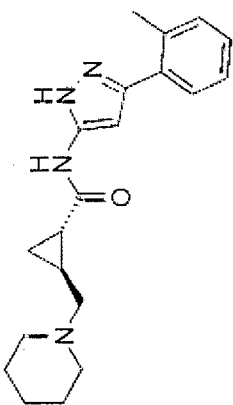
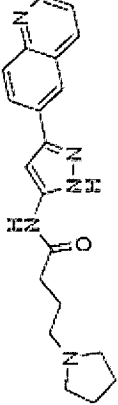
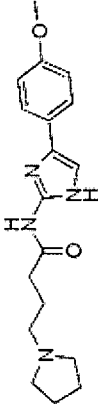
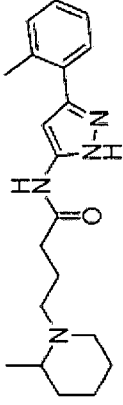
242		HCOOH	C19H23N4O2 F3	396,41	396, 198	100	2,14	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
243		HCOOH	C18H22N4OF 2	348,39	348	100	1,64	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
244		HCOOH	C18H23N4OCl	346,85	347	100	1,59	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
245		HCOOH	C18H21N4OF 3	366,38	367	100	1,63	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
246		HCOOH	C19H23N4OF 3	380,41	381	100	1,74	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

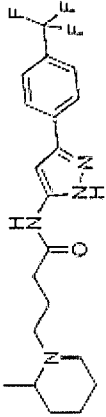
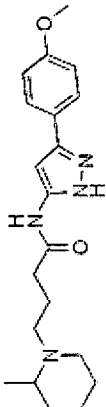
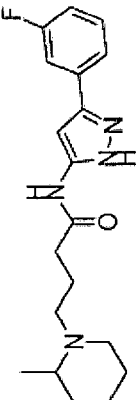
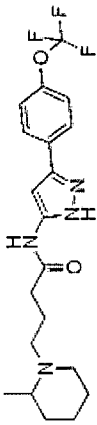
247		HCOOH	C19H26N4O	326,44	327, 164	96	1,61	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
248		HCOOH	C17H20N4OF Cl	350,82	351, 176	95	1,59	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
249		HCOOH	C19H28N4OS	360,52	361, 181	95	2,14	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
250		HCOOH	C19H25N4OF	344,43	345	96	1,74	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

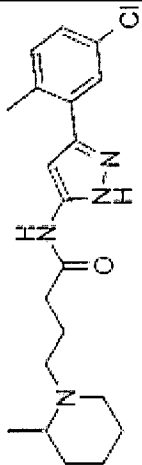
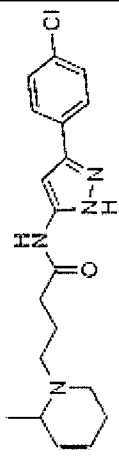
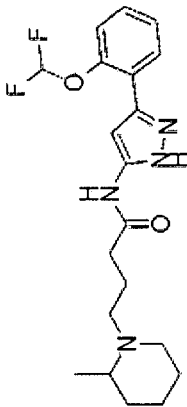
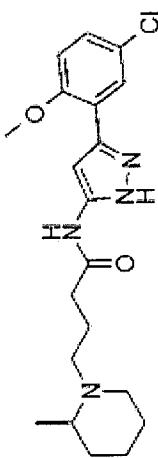
251		HCOOH	C20H28N4O	340,46	341	100	1,86	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
252			C18H23N4OCl	346,85	347, 174	100	1,88	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
253			C19H26N4O	326,44	327, 164	98	1,78	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
254		HCl	C19H25N4OCl	360,88	361, 181	100	1,98	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

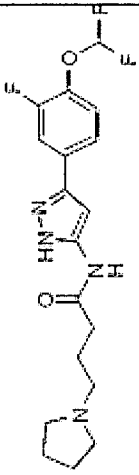
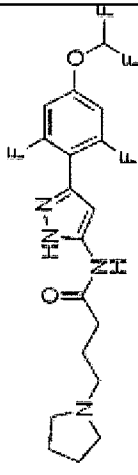
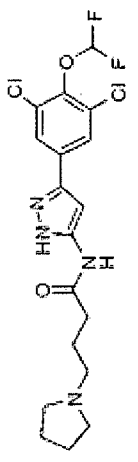
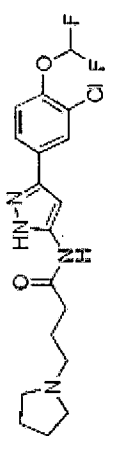
255			C20H28N4O	340,46	341, 171	100	1,81	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
256			C20H28N4O	340,46	341, 171	100	1,63	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
257			C20H28N4O2	356,46	357, 179	100	1,58	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
258			C20H25N4OF 3	394,43	395, 198	100	2,08	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

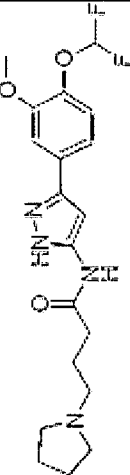
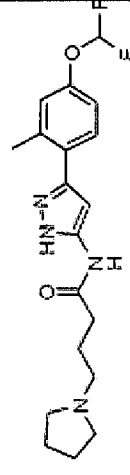
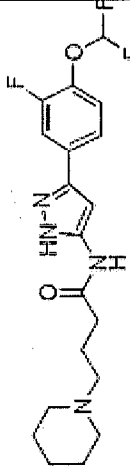
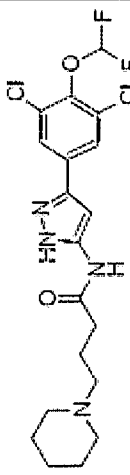
259			C20H30N4OS	374,54	395, 198	100	2,28	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
260			C18H26N4O2	342,44	343, 172	100	1,46	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
261			C19H23N4OF 3	380,41	381, 191	100	1,98	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
262			C19H26N4O	326,44	327, 164	100	1,69	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

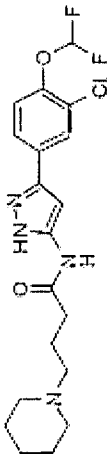
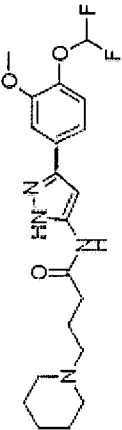
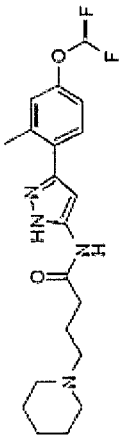
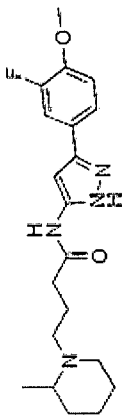
263			C20H26N4O	338,45	339, 170	100	1,71	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
264		HCOO H	C20H23N5O	349,43	350, 175	100	0,81	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
265		HCOO H	C18H24N4O2	328,41	329, 165	95	0,71	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
266		HCOO H	C20H28N4O	340,46	341	100	1,74	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

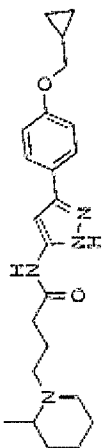
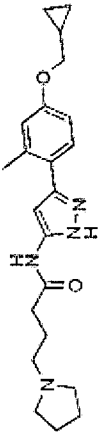
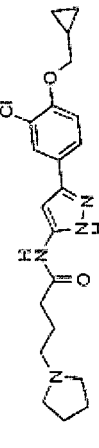
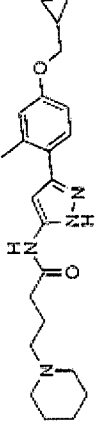
267		HCOO H	C20H25N4OF 3	394,43	395	100	2,11	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
268		HCOO H	C20H28N4O2	356,46	357	100	1,69	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
269		HCOO H	C19H25N4OF	344,43	345	100	1,71	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
270		HCOO H	C20H25N4O2 F3	410,43	411	98	2,14	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

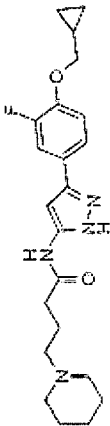
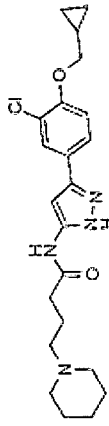
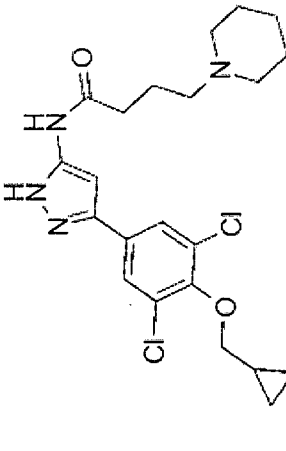
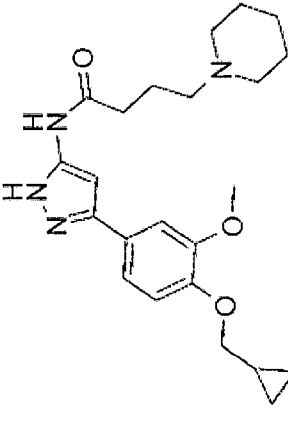
271		HCOO H	C20H27N4OCl	374,91	375	100	2,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
272		HCOO H	C19H25N4OCl	360,88	361	100	1,98	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
273		HCOO H	C20H26N4O2 F2	392,44	393	100	1,83	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
274		HCOO H	C20H27N4O2 Cl	390,91	391	100	2,03	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

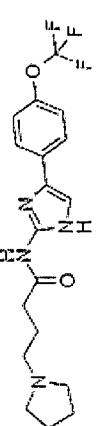
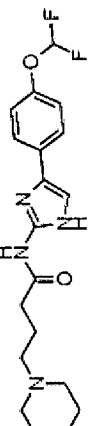
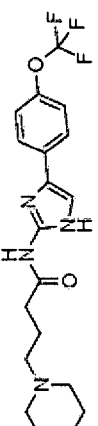
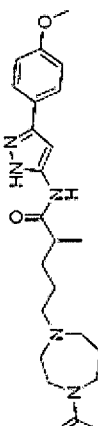
275		HCOOH	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ O ₂ F ₃	382,38	383	98	1,83	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
276		HCOOH	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ F ₄	400,37	401	100	1,78	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
277		HCOOH	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ F ₂ Cl ₂	433,28	433	100	2,28	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
278		HCOOH	C ₁₈ H ₂₁ N ₄ O ₂ F ₂ Cl	398,83	399	98	2,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

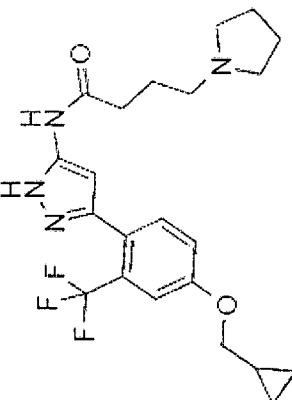
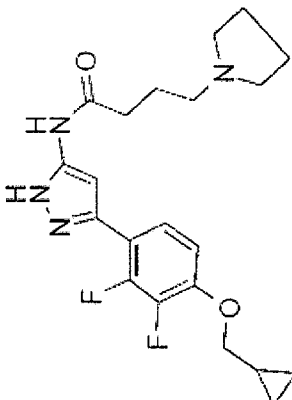
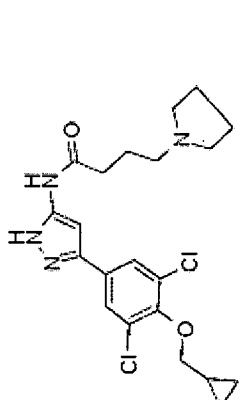
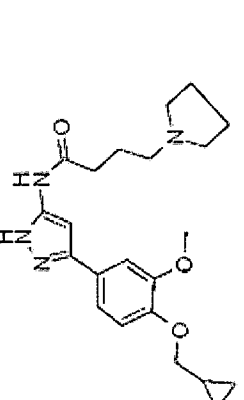
279		HCOO H	C19H24N4O3 F2	394,42	395	98	1,81	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
280		HCOO H	C19H24N4O2 F2	378,42	379	98	1,84	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
281		HCOO H	C19H23N4O2 F3	396,41	397	100	1,93	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
282		HCOO H	C19H22N4O2 F2Cl2	447,31	447	97	2,36	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

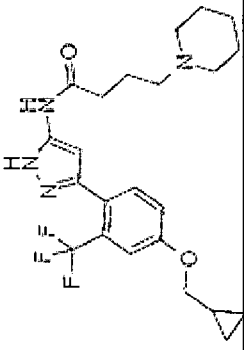
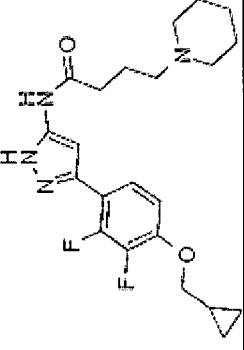
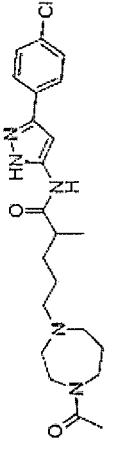
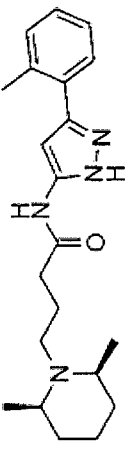
283		HCOO H	C19H23N4O2 F2Cl	412,86	413	98	2,09	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
284		HCOO H	C20H26N4O3 F2	408,44	409	100	1,89	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
285		HCOO H	C20H26N4O2 F2	392,44	393	100	1,96	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
286		HCOO H	C20H27N4O2 F	374,45	375	100	1,74	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

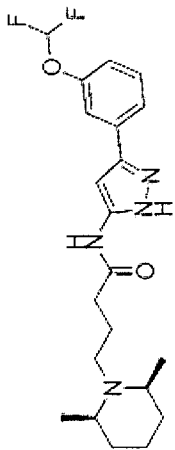
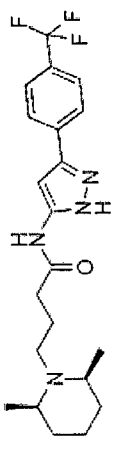
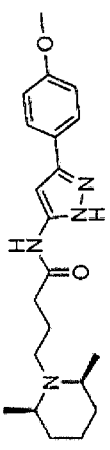
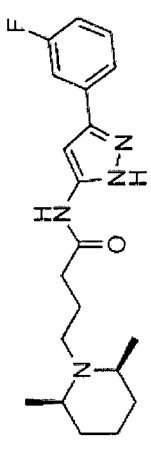
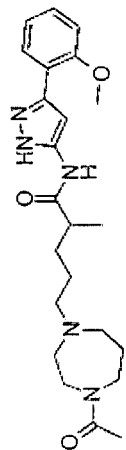
287		HCOO H	C23H32N4O2	396,53	397, 199	100	2,14	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
288		HCOO H	C22H30N4O2	382,50	383	98	2,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
289		HCOO H	C21H27N4O2 Cl	402,92	403	95	2,19	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
290		HCOO H	C23H32N4O2	396,53	397	98	2,16	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

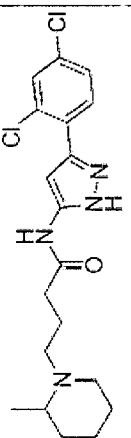
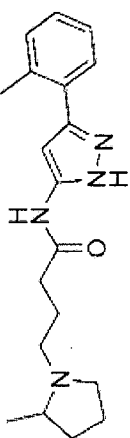
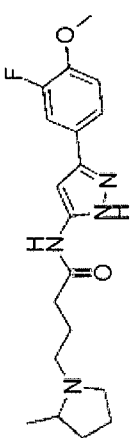
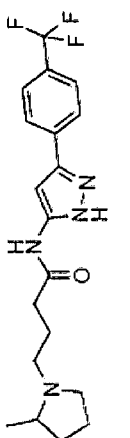
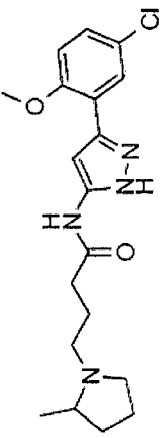
291		HCOO H	C22H29N4O2 F	400,49	401	98	2,11	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
292		HCOO H	C22H29N4O2 Cl	416,94	417	95	2,26	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
293			C22H28N4O2 Cl2	451,39	451	96	2,53	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
294			C23H32N4O3	412,53	413	98	1,96	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

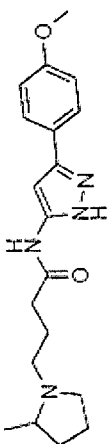
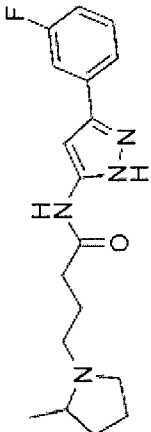
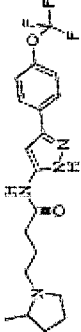
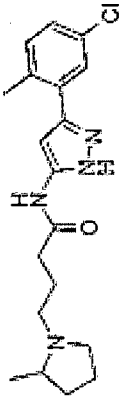
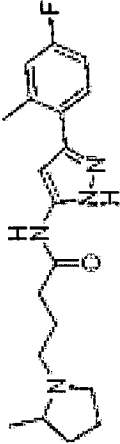
295		HCOO H	C18H21N4O2 F3	382,38	383,192	98	1,66	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
296		HCOO H	C19H24N4O2 F2	378,42	379, 190	97	1,24	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
297		HCOO H	C19H23N4O2 F3	396,41	397, 199	100	1,78	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
298			C23H33N5O3	427,54	428	98	1,58	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

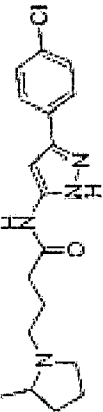
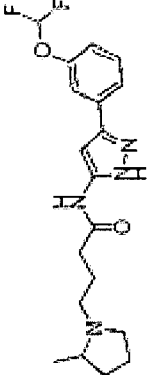
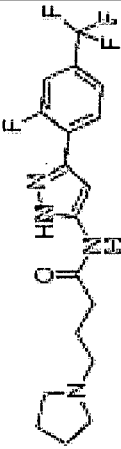
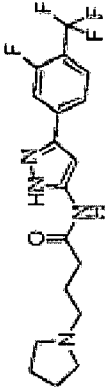
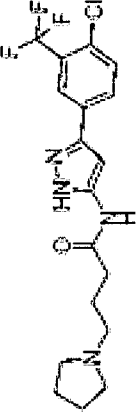
299		HCOOH	C22H27N4O2 F3	436,47	437	100	2,29	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
300			C21H26N4O2 F2	404,45	405	100	2,13	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
301			C21H26N4O2 Cl2	437,36	437	98	2,43	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
302			C22H30N4O3	398,50	399	98	1,84	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

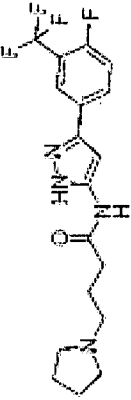
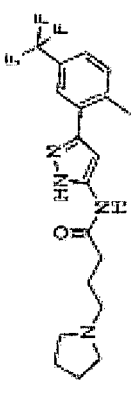
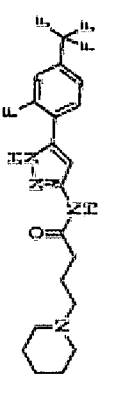
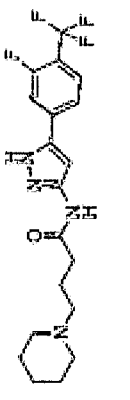
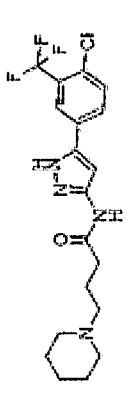
303			C23H29N4O2 F3	450,50	451	100	2,34	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
304			C22H28N4O2 F2	418,48	419	100	2,23	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
305			C22H30N5O2 Cl	431,96	432	98	1,83	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
306		HCOO H	C21H30N4O	354,49	355	100	1,84	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido

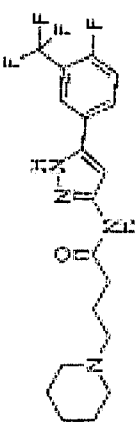
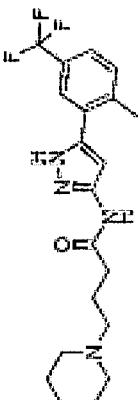
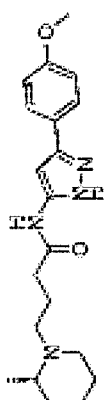
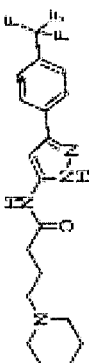
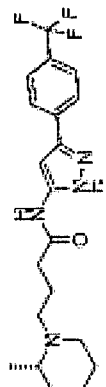
307		HCOOH	C21H28N4O2 F2	406,47	407	100	1,99	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
308		HCOOH	C21H27N4OF 3	408,46	409	100	2,19	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
309		HCOOH	C21H30N4O2	370,49	371	97	1,74	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
310			C20H27N4OF	358,45	359	100	1,78	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
311			C23H33N5O3	427,54	428	98	1,64	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

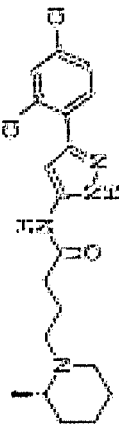
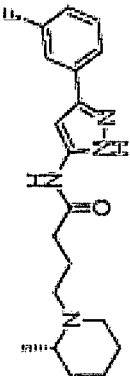
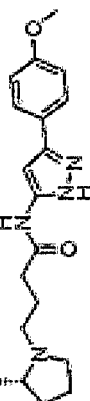
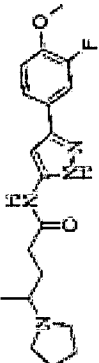
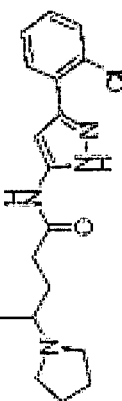
312		HCOOH	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ OCl ₂	395,33	395	100	2,13	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
313		HCOOH	C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O	326,44	327, 164	97	1,59	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
314		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₂ F	360,43	361, 181	100	1,63	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
315		HCOOH	C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₂ F ₃	380,41	381	100	1,98	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
316		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₂ Cl	376,88	377	100	1,89	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

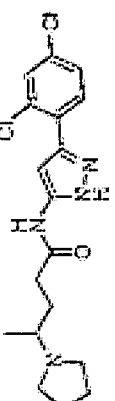
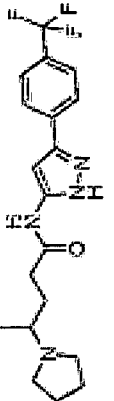
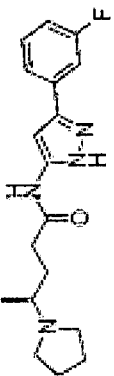
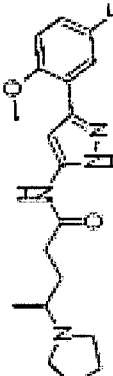
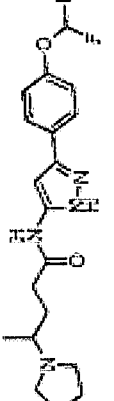
317		HCOOH	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂	342,44	343, 172	100	1,56	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
318		HCOOH	C ₁₈ H ₂₃ N ₄ O ₂ F	330,40	331, 166	100	1,56	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
319		HCOOH	C ₁₉ H ₂₃ N ₄ O ₂ F ₃	396,41	397	100	2,03	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
320		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₂ Cl	360,88	361	100	1,91	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
321		HCOOH	C ₁₉ H ₂₅ N ₄ O ₂ F	344,43	345	100	1,69	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

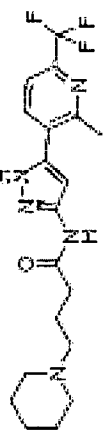
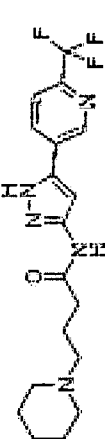
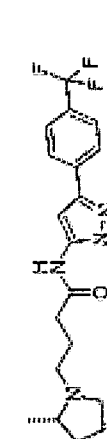
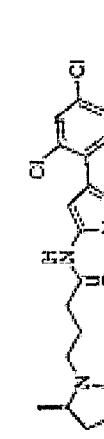
322		HCOO H	C18H23N4OCl	346,85	347,174	100	1,78	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
323		HCOO H	C19H24N4O2 F2	378,42	379	100	1,78	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
324		HCOO H	C18H20N4OF 4	384,37	385	99	2,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
325		HCOO H	C18H20N4OF 4	384,37	385	99	2,09	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
326		HCOO H	C18H20N4OF 3Cl	400,83	401	99	2,21	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido

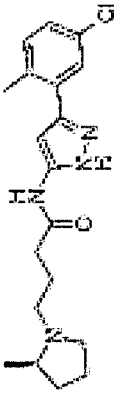
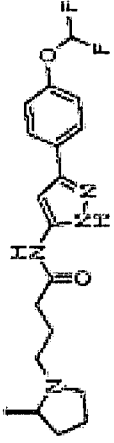
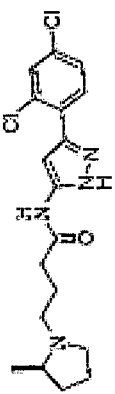
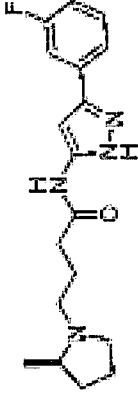
327		HCOOH	C18H20N4OF 4	384,37	385	99	2,01	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
328		HCOOH	C19H23N4OF 3	380,41	381	99	1,99	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
329		HCOOH	C19H22N4OF 4	398,40	399	99	2,11	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
330		HCOOH	C19H22N4OF 4	398,40	399	99	2,19	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
331		HCOOH	C19H22N4OF 3Cl	414,85	415	95	2,31	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

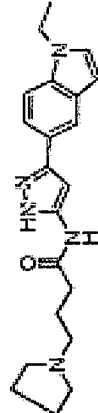
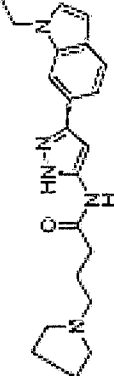
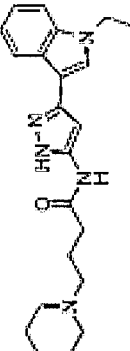
332		HCOO H	C19H22N4OF 4	398,40	399	99	2,04	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
333		HCOO H	C20H25N4OF 3	394,43	395	99	2,08	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
334		HCl	C20H28N4O2	356,46	357, 179	98	1,62	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
335		HCl	C19H23N4OF 3	380,41	381	100	2	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
336		HCOO H	C20H25N4OF 3	394,43	395	100	1,94	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

337		HCOO H	C19H24N4OCl2	395,33	395	100	2	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
338		HCOO H	C19H25N4OF	344,43	345	95	1,62	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
339		HCOO H	C18H26N4O2	342,44	343	93	1,45	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
340		HCOO H	C19H25N4O2 F	360,43	361	100	1,49	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
341		HCOO H	C18H23N4OCl	346,85	347	100	1,45	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

342		HCOO H	C18H22N4OCl 2	381,30	381	100	1,8	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
343		HCOO H	C19H23N4OF 3	380,41	381	100	1,9	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
344		HCOO H	C18H23N4OF	330,40	331	100	1,4	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
345		HCOO H	C19H25N4O2 F	360,43	361	100	1,59	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
346		HCOO H	C19H24N4O2 F2	378,42	379	100	1,65	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido

347		HCOO H	C19H24N5OF 3	395,42	396	98	1,62	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
348		HCOO H	C18H22N5OF 3	381,40	382	100	1,57	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
349		HCOO H	C19H23N4OF 3	380,41	381	100	1,84	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
350		HCOO H	C18H22N4OCl 2	381,30	381	98	1,84	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
351		HCOO H	C18H23N4OF	330,40	331	98	1,45	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

352		HCOOH	C19H25N4OCl	360,88	361	98	1,75	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
353		HCOOH	C19H24N4O2 F2	378,42	379	98	1,7	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
354		HCOOH	C19H23N4OF 3	380,41	381	100	1,93	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
355		HCOOH	C18H22N4OCl 2	381,30	381	100	1,95	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
356		HCOOH	C18H23N4OF	330,40	331	100	1,47	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

357		HCOO H	C19H25N4OCl	360,88	361	100	1,88	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
358		HCOO H	C21H27N5O	365,47	366	96	1,82	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
359		HCOO H	C21H27N5O	365,47	366	100	1,88	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
360		HCOO H	C22H29N5O	379,50	380,190	100	1,95	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
361		HCOO H	C22H29N5O	379,50	380	98	1,92	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
362		HCOO H	C22H29N5O	379,50	380	99	1,98	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aril)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido

363		HCOOH	C21H26N5O2 F3	437,46	438	99	1,83	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
364			C21H25N5O	363,46	364, 182	90	0,2	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
365			C20H23N5O	349,43	350, 175	95	1,25	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido
366			C22H27N5O	377,48	378, 189	95	0,98	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico mediante la ruta de aminoácido
367			C21H25N5O	363,46	364, 182	95	1,35	10	Ruta A1/A2 para aminopirazol: Método general para la síntesis (1H-pirazol-3-il-5-aryl)- amidas del ácido ω-amino- alcanoico por medio de ruta de aminoácido

Actividad biológica

Clonado del receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 y generación líneas de células estables expresando nAChR alfa 7 recombinante

Se clonaron el cDNAs de secuencia completa codificando al receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7 de una biblioteca de cDNA del cerebro de una rata usando las técnicas de biología molecular estándar . Las células GH4C1 de la rata luego se transfectaron con el receptor de la rata, se clonaron y analizaron en cuanto a la expresión del receptor nicotínico alfa 7 empleando un ensayo FLIPP para medir los cambios en las concentraciones de calcio intracelulares. Los clones celulares que mostraron las más altas señales de fluorescencia mediada por el calcio al aplicar el agonista (nicotina) se subclonaron y subsiguientemente se tiñeron con α -bungarotoxina etiquetada roja de Texas (BgTX) Luego se expandieron tres líneas de células y una fue caracterizada farmacológicamente (ve la *Tabla 4* abajo) antes del siguiente uso para el análisis del compuesto.

Tabla 4 – Caracterización farmacológica del nAChR alfa 7 estable expresado en células GH4C1 usando el ensayo funcional FLIPR

Compuesto	EC ₅₀ [microM]
Acetilcolina	3,05 ± 0,08 (n=4)
Colina	24,22 ± 8,30 (n=2)
Citisina	1,21 ± 0,13 (n=5)
DMPP	0,98 ± 0,47 (n=6)
Epibatidina	0,0 12± 0,002 (n=7)
Nicotina	1,03 ± 0,26 (n=22)

Desarrollo de un ensayo funcional FLIPR para análisis primario

Un ensayo funcional FLIPR sólido (Z' = 0,68) empleando la línea de células GH4C1 recombinantes estables se desarrolló para analizar el receptor nicotínico de acetilcolina alfa 7. El sistema FLIPR permite mediciones en tiempo real de

cambios en la concentración Ca^{2+} en células vivas usando tintura fluorescente sensible a Ca^{2+} (tal como Fluo4). Este instrumento permite la detección de agonistas y antagonistas de los canales nAChR alfa 7 expresados establemente en las células GH4Cl.

Cultivo de células

Se utilizaron células Gh4Cl estables transfectadas con nAChR alfa 7 de rata (vea arriba). Estas células presentan una baja adherencia y, por lo tanto, se llevó a cabo un tratamiento previo en frascos y platos con poli-D-lisina. Se hace crecer a las células en frascos en T de 150 cm^2 , llenos de 30 ml del medio a 37°C y con CO_2 al 5%.

Análisis de datos

Los valores de EC_{50} y IC_{50} de se calcularon usando el paquete de software IDBS *XLfit4.1* que utiliza una ecuación de concentración-respuesta sigmoidal (variable de curva):

$$Y = \text{Bottom} + ((\text{Top}-\text{Bottom}) / (1 + ((\text{EC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})))$$

Validación del ensayo

El ensayo funcional FLIPR se validó con el agonista nicotínico nAChR alfa 7, cistisina, DMMP, epibatidina, colina y acetilcolina. Se obtuvieron curvas de respuesta de concentración en el rango de concentración de 0,001 a 30 μM . Los valores resultantes EC_{50} de se enuncian en la *Tabla 2* y el orden de rango obtenido de agonistas es de acuerdo con la información publicada (Quik et al., 1997, *Mol. Pharmacol.*, 51, 499-506).

El ensayo se validó también con el antagonista específico MLA nAChR alfa 7 (metillicaconitina) que se usó en el rango de concentración entre 1 μM a 0,01 nM junto con una concentración de nicotina competitiva de 10 μM . El valor CI_{50} se calculó como $1,31 \pm 0,43$ nM en nuevo experimentos independientes.

Desarrollo de ensayos funcionales FLIPR para pruebas selectivas

Se desarrollaron ensayos funcionales FLIPR a fin de probar la selectividad de los compuestos contra los receptores nACh alfa 1 (muscular) y alfa 3 (ganglionar) y el

receptor 5-HT3 relacionado estructuralmente. Para la determinación de la actividad en los receptores alfa 1 expresados en origen en la línea de células TE 671 rabdomiosarcoma derivada, se usó un ensayo que emplea tinturas potencialmente sensibles a las membranas, en donde la selectividad de alfa 3 se determinó por un ensayo de monitoreo de calcio usando la línea de células nativa SH-SY5Y. A fin de probar la selectividad contra el receptor 5-HT3, se construyó una línea de células recombinantes que expresan el receptor 5-HT3 humano en células HEK-293 y un ensayo FLIPR de monitoreo de calcio empleado.

Análisis de los compuestos

Los compuestos se probaron usando un ensayo funcional de análisis primario FLIPR empleando la línea de células GH4C1 recombinantes estables que expresan al NaChR alfa 7. Se validaron las apariciones identificadas por generación de curvas de respuesta a la concentración. Se encontró que la potencia de los compuestos de los *Ejemplos 1-372* según lo medido en el ensayo de análisis funcional FLIPR se encontraban dentro del rango de 10 nM a 10 microM, mostrando la mayoría una potencia dentro del rango de los 100 nM y 5 microM.

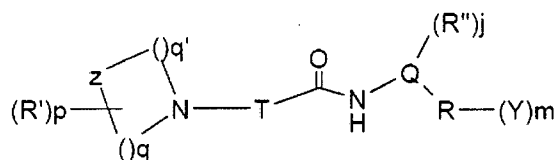
Los compuestos también demostraron ser selectivos contra los receptores nAChR alfa 1, naChR alfa 3 y 5HT3.

Equivalentes

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

en donde

T es un (C3-C5) alcano- α,ω -diilo o alqueno- α,ω -diilo, que opcionalmente porta un grupo oxo y se sustituye opcionalmente con uno o más halógenos; grupos hidroxi; grupos (C1-C5) alquilo, alcoxi, fluoralquilo, hidroxialquilo, alquilideno, fluoralquilideno; grupos (C3-C6) cicloalcano-1,1-diilo, oxacicloalcano-1,1-diilo; grupos (C3-C6) cicloalcano-1,2-diilo, oxacicloalcano-1,2-diilo, en donde los enlaces del radical 1,2-diilo forman un anillo fusionado con la cadena T; y con la condición de que cuando T porta un grupo oxo, éste no es parte de un enlace amida;

Z es CH₂, N, O, S, S(=O), o S(=O)₂;

q y q' son, independientemente uno del otro, número enteros de 1 a 4;

p es 0, 1, o 2;

R', independientemente uno del otro para p = 2, se selecciona del grupo compuesto por mono- o di-[(C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico]aminocarbonilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

Q es un grupo de la fórmula



R' es C1-C3 alquilo;

j es 0 o 1;

R es un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 10 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

Y representa, independientemente uno del otro cuando m es superior a 1, halógeno; hidroxilo; mercapto; ciano; nitro; amino; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, trihaloalquilo, di- o trihaloalcoxi, alcoxi, o alquilcarbonilo; (C3-C6) cicloalquilo-(C1-C6) alcoxi; (C3-C6) cicloalquilo-(C1-C6) alquilo; (C1-C6) alquilcarbonilamino lineal, ramificado o cíclico; mono- o di-(C1-C6) alquilaminocarbonilo lineal, ramificado o cíclico; carbamoilo; (C1-C6) alquilsulfonilamino lineal, ramificado o cíclico; (C1-C6) alquilsulfonilo lineal, ramificado o cíclico; mono- o di-(C1-C6) alquilsulfamoilo lineal, ramificado o cíclico; (C1-C6) alcoxi-(C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico; o cuando m=2, dos sustituyentes Y junto con los átomos del grupo R al que están unidos, pueden formar un anillo;

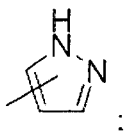
sales, isómeros, diastómeros, mezclas racémicas y composiciones isotópicas de los mismos.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

T es butano-1,4-diilo opcionalmente sustituido con uno o más (C1-C3) alquilo, halógeno;

Z es N u O;

R', independientemente uno del otro para p = 2, se selecciona del grupo compuesto por mono- o di-[(C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico]aminocarbonilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;



Q es

p, q, q', R'', j, R, Y y m son tal como se definen bajo la fórmula (I).

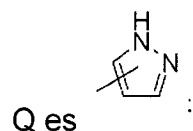
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

T es butano-1,4-diilo;

Z es N u O;

R' se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

p es 0 o 1;



j es 0;

R es un anillo aromático o heteroaromático de 5 a 10 miembros;

q, q', R, Y y m son tal como se definen bajo la fórmula (I).

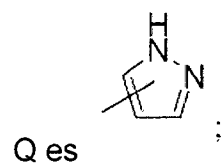
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde:

T es butano-1,4-diilo;

Z es N;

p es 1;

R' es (C1-C6) acilo;



j es 0;

R es fenilo, piridilo, tienilo; indolilo;

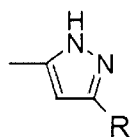
m es 0, 1, o 2;

Y representa, independientemente uno del otro cuando m es superior a 1, halógeno; hidroxilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, trihaloalquilo, di- o

trihaloalcoxi, alcoxi; (C3-C6) cicloalquil-(C1-C6) alquilo;

q, q' son tal como se definen bajo la fórmula (I).

5. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 4 en donde Q-R es



6. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

T es propano-1,3-diilo opcionalmente sustituido con (C1-C3) alquilo, halógeno;

Z es CH₂, N u O;

Q es un grupo de la fórmula

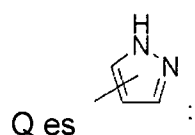


R', p, q, q', R'', j, R, Y y m son tal como se definen bajo la Fórmula (I).

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

T es propano-1,3-diilo opcionalmente sustituido con (C1-C3) alquilo, halógeno;

Z es CH₂;



Q es

q y q' son, independientemente uno del otro, 1 o 2;

p es 0 o 1;

R' se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

j es 0;

R, Y y m son tal como se definen bajo la Fórmula (I).

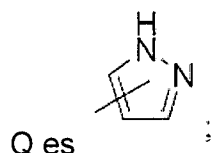
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde:
T es propano-1,3-diilo;

Z es CH₂;

q y q' son, independientemente uno del otro, 1 o 2;

p es 0 o 1;

R se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico;



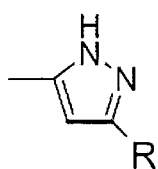
j es 0;

R es fenilo, piridilo, naftilo;

m es 1 o 2;

Y representa, independientemente de los demás cuando m es superior a 1, halógeno; hidroxilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, trihaloalquilo, di- o trihaloalcoxi, alcoxi; (C3-C6) cicloalquil-(C1-C6) alcoxilo.

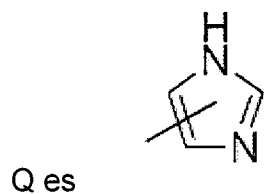
9. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 8 en donde Q-R es



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

T es propano-1,3-diilo opcionalmente sustituido con (C1-C3) alquilo, halógeno;

Z es CH₂;



q y q' son, independientemente uno del otro, 1 o 2;

p es 0 o 1;

R' se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, alcoxi, acilo;

j es 0;

R, Y y m son tal como se definen bajo la Fórmula (I);

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde:

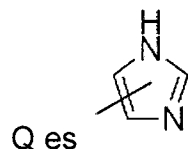
T es propano-1,3-diilo;

Z es CH₂;

q y q' son, independientemente uno del otro, 1 o 2;

p es 0 o 1;

R se selecciona de un grupo compuesto por (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico;



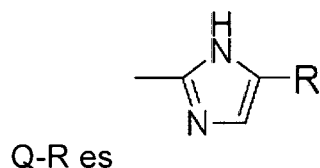
j es 0;

R es fenilo, piridilo, naftilo;

m es 1 o 2;

Y representa, independientemente uno del otro cuando m es superior a 1, halógeno; hidroxilo; (C1-C6) alquilo lineal, ramificado o cíclico, trihaloalquilo, di- o trihaloalcoxi, alcoxi; (C3-C6) cicloalquil-(C1-C6) alcoxi.

12. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 11, en donde



13. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. El uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-12, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurológicos, neurodegenerativos, psiquiátricos, cognitivos, inmunológicos, inflamatorios, metabólicos, de adicción, nociceptivos y sexuales.

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 14 para el tratamiento de la demencia senil, trastornos de déficit de atención, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

16. Un método para la prevención o tratamiento de enfermedades, factores o disfunciones que involucran al nAChR alfa 7, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-12.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 16 para la prevención o el tratamiento de la demencia senil, trastornos de déficit de atención, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

p.p.de: WYETH * SIENA BIOTECH S.P.A.

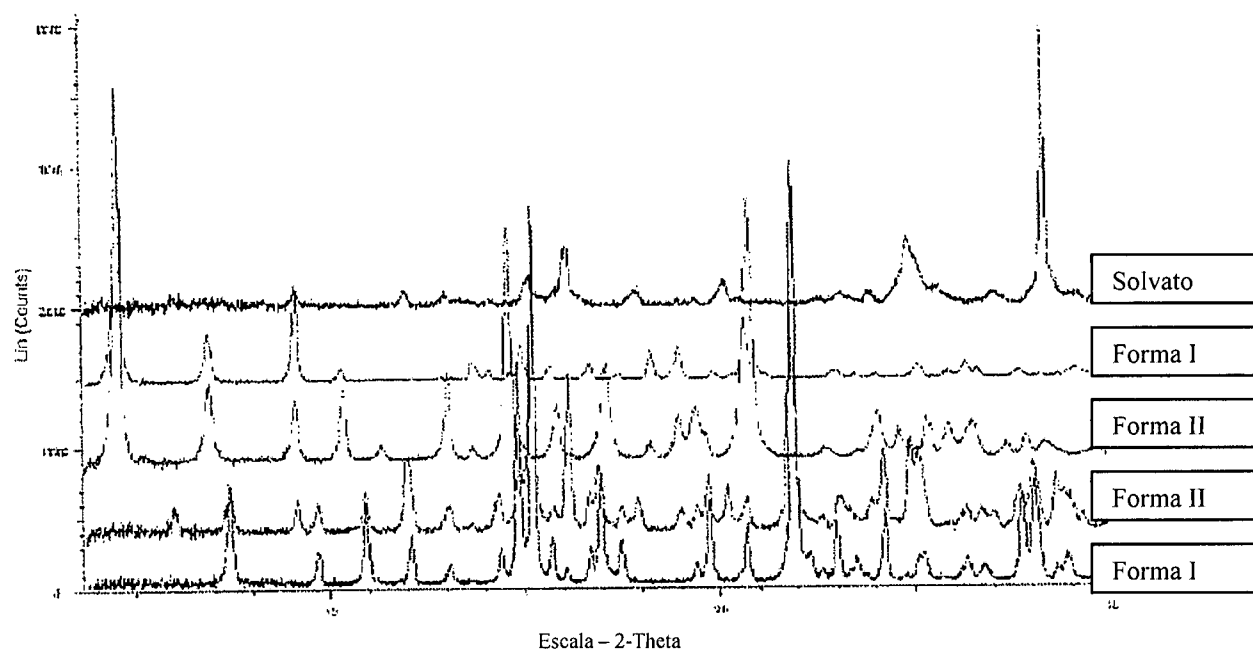


Figura 1 – Patrón de rayos X de diversas formas de cristales de la sal clorhídrica

Flujo Calórico

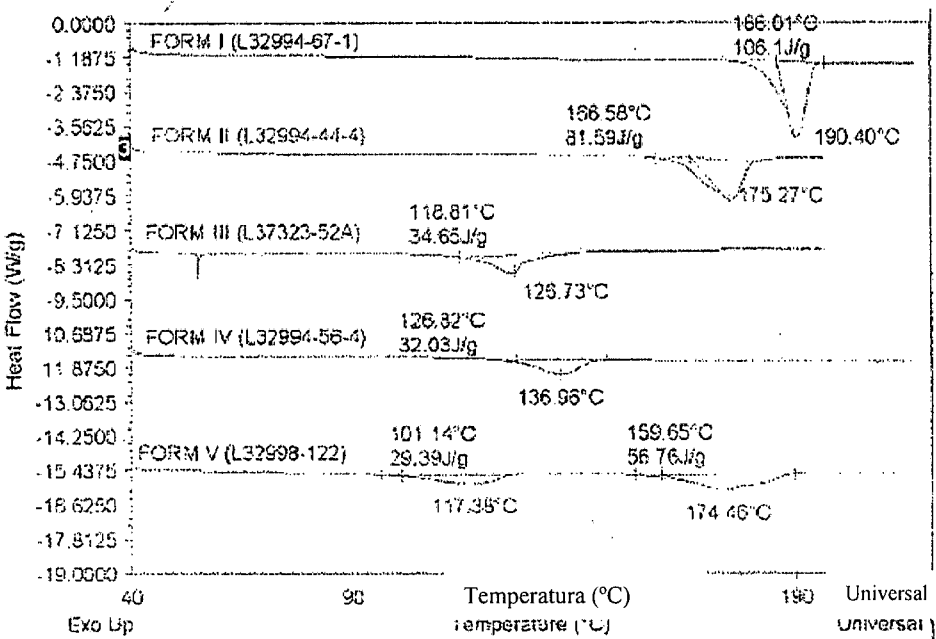


Figura 2 – Escaneo por calorimétrico diferencial de barrido (DSC) de la sal clorhídrica

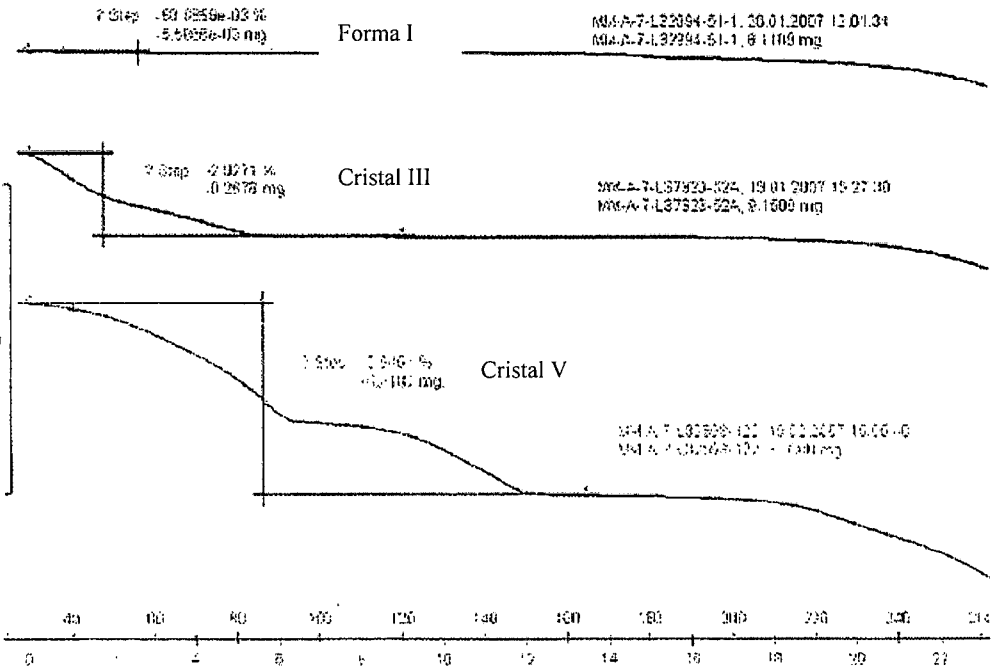


Figura 3 – Análisis termogravimétrico (TGA) de diversas formas de cristales de la sal clorhídrica

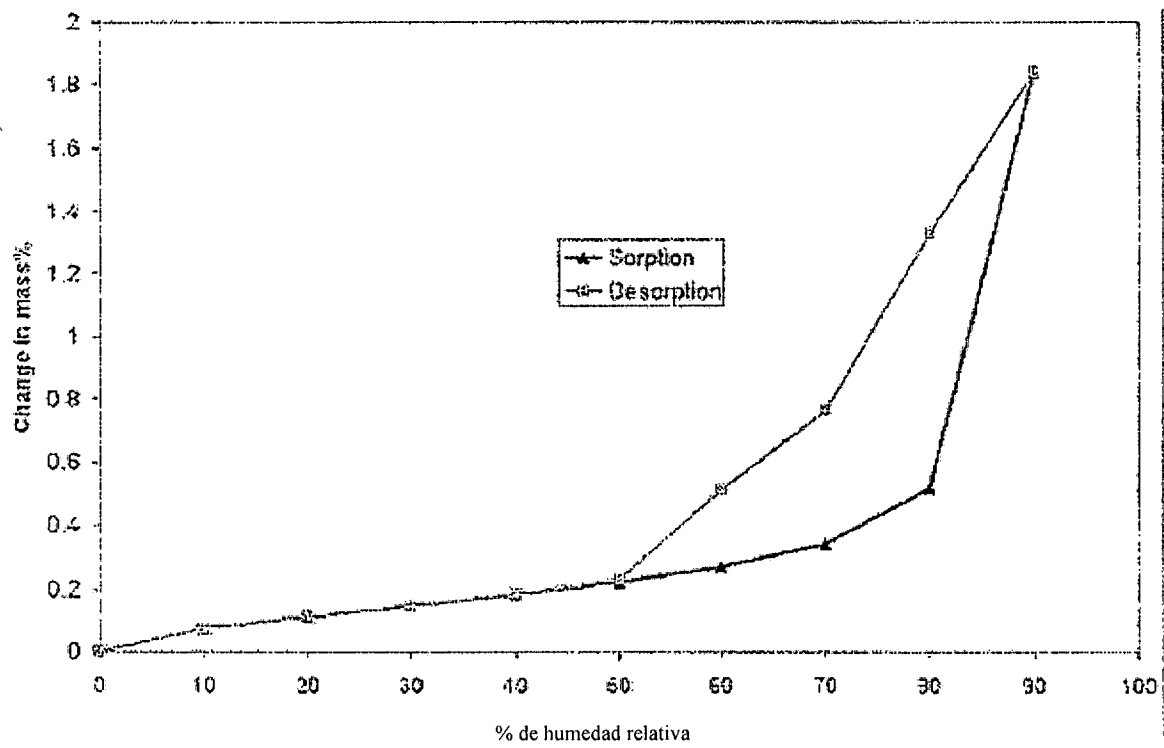


Figura 4 – DVS de la sal mono-HCl (SIN cambio de forma luego de la prueba DVS)

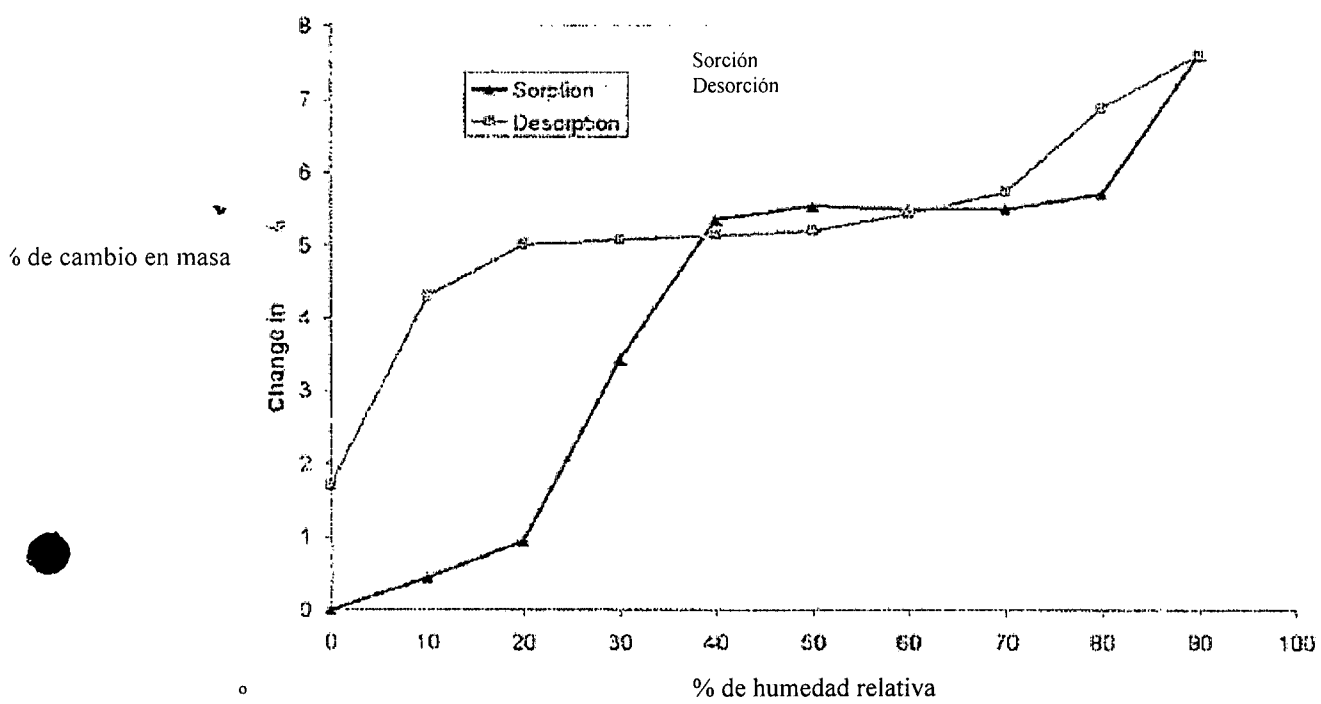


Figura 5 – DVS de la sal clorhídrica (cristal II) (SIN cambio de forma luego de la prueba DVS)

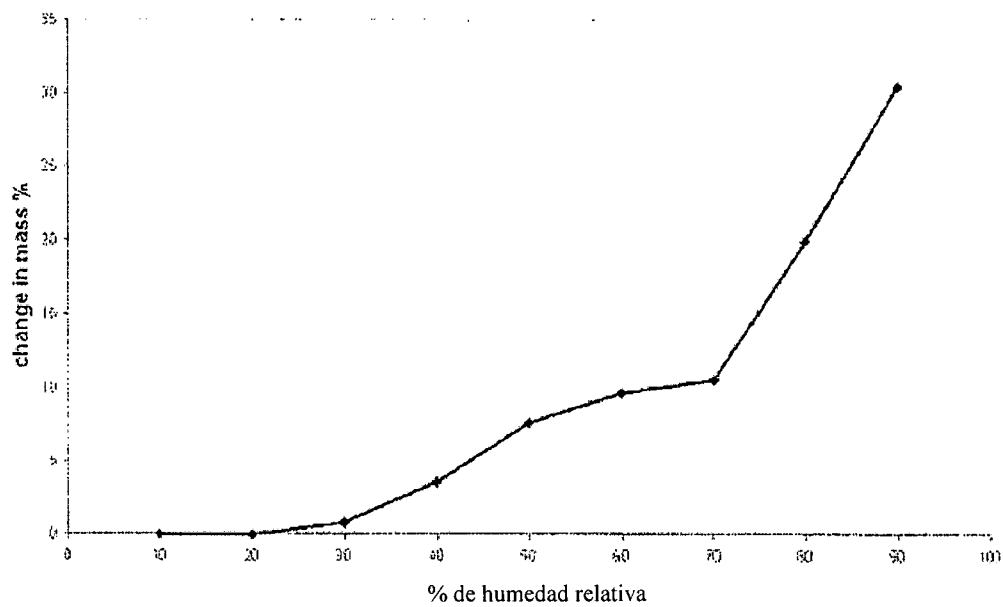


Figura 6 – DVS de la sal clorhídrica (cristal III) (datos del minuto de pre-selección)

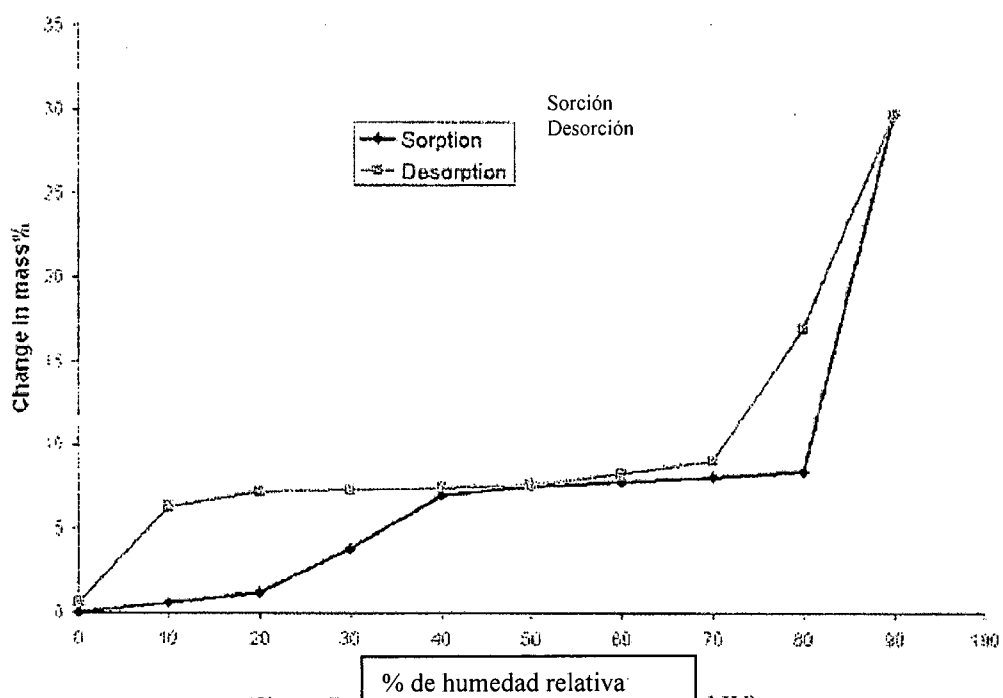


Figura 7 – DVS de la sal clorhídrica (cristal IV)

235
241

Formación de la sal mon-HCl y el efecto de HCl eq.

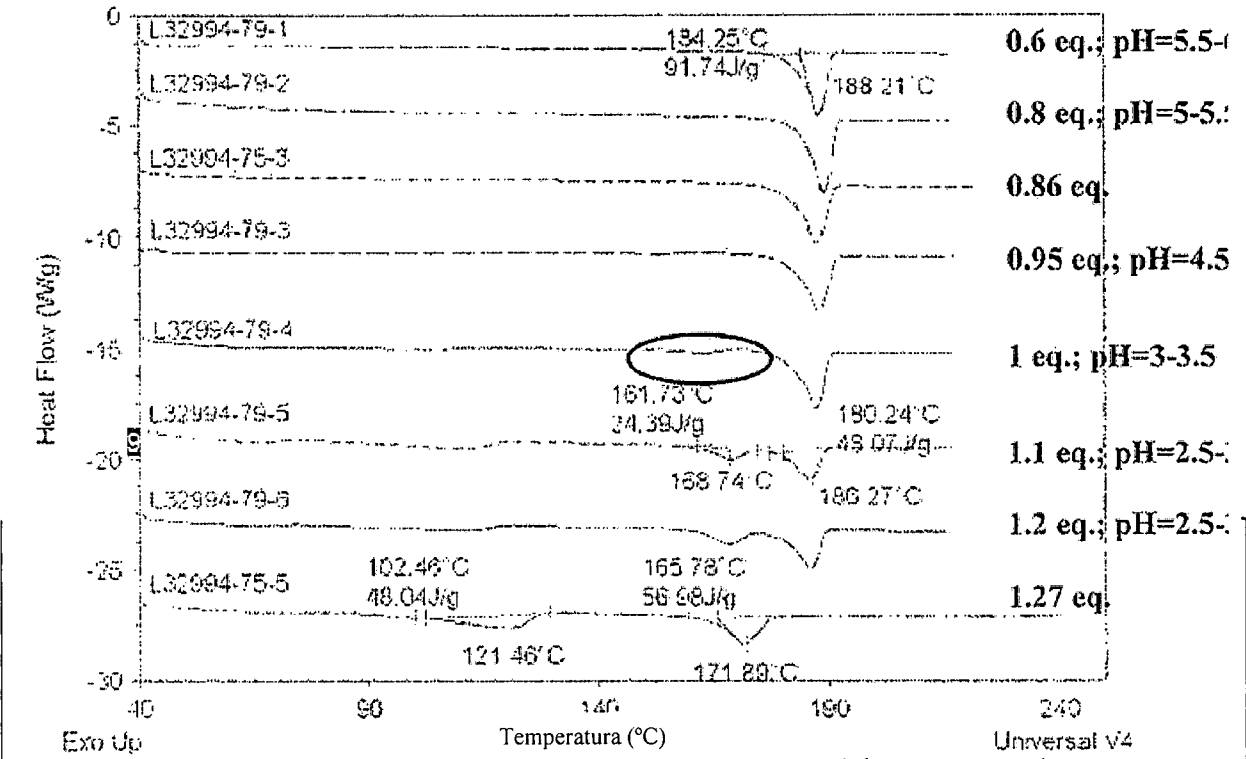


Figura 8 – Efecto del pH y equivalencia de HCl en la formación de la sal HCl

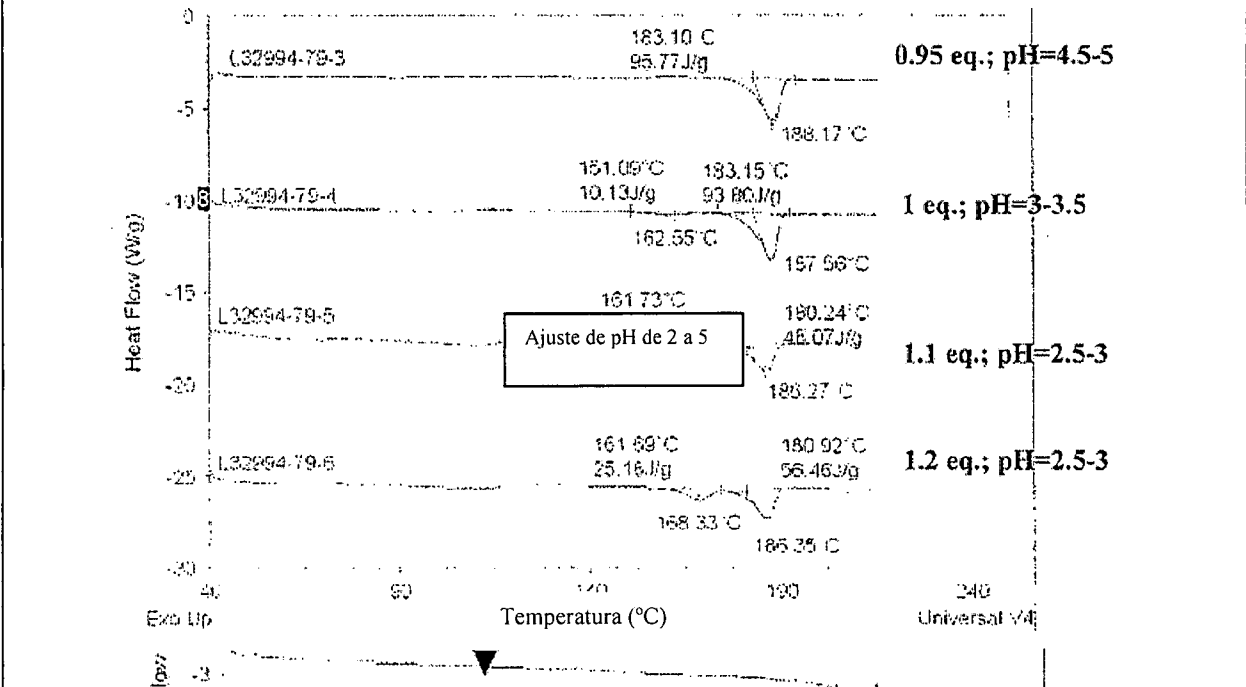


Figura 9 – Efecto del pH y equivalencia de HCl en la formación de la sal HCl

Conversión de sales más altas a sales mono-HCl



Figura 10 – Conversión de sales más altas a cristal I mono-HCl 256 mg; la sal di-HCl se mezcló en 4 volúmenes de acetona + 0,5 volúmenes de etanol ASDQ a temperatura ambiente La mezcla resultante proporcionó un pH de ~2. Para aumentar el pH, se añadieron 0,02 mL de NaOH al 30%, que aumentó el pH a 5-5,5. La mezcla se agitó durante la noche y se convirtió a mono-HCl. Se obtuvieron 173 mg de mono-HCl.

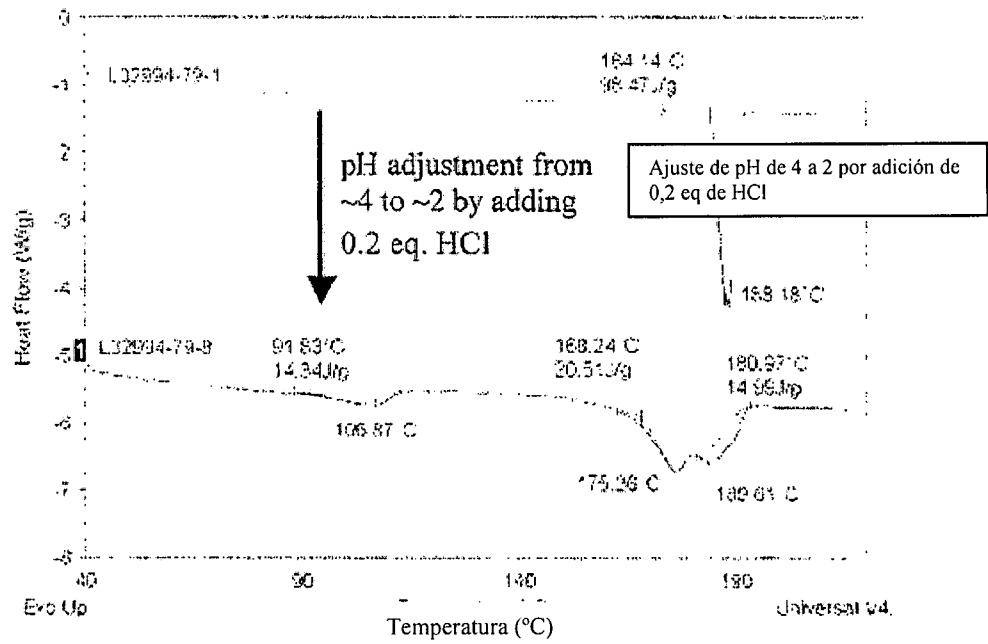


Figura 11 – Conversión de mono-HCl a la Forma II por disminución del pH (mediante mezcla durante la noche)

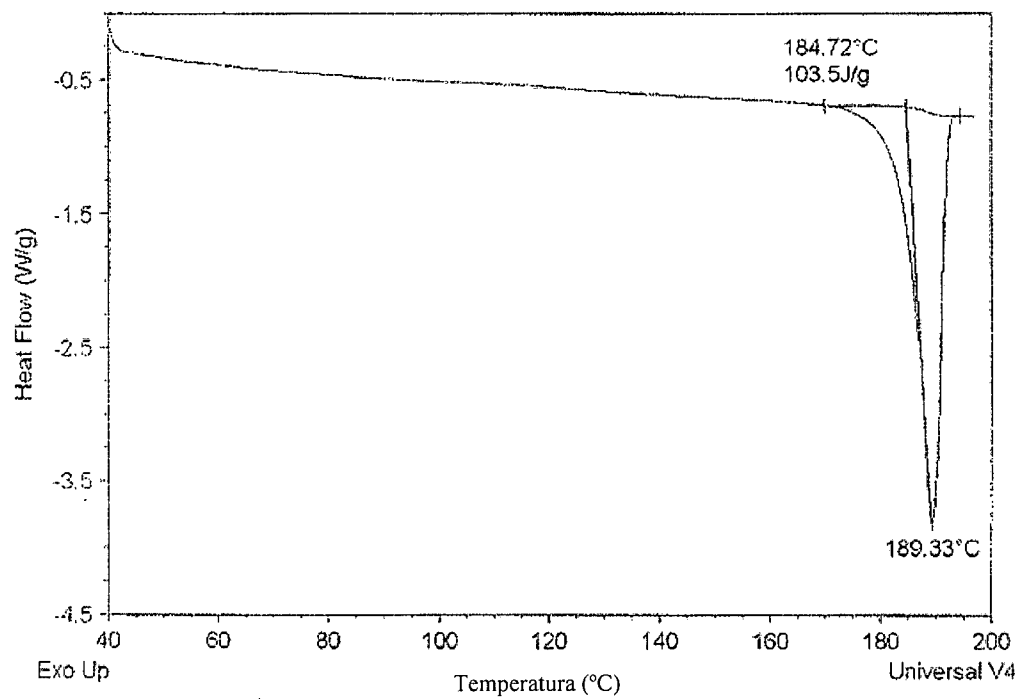


Figura 12 – Escaneo por calorimétrico diferencial de barrido (DSC) de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I

237
243

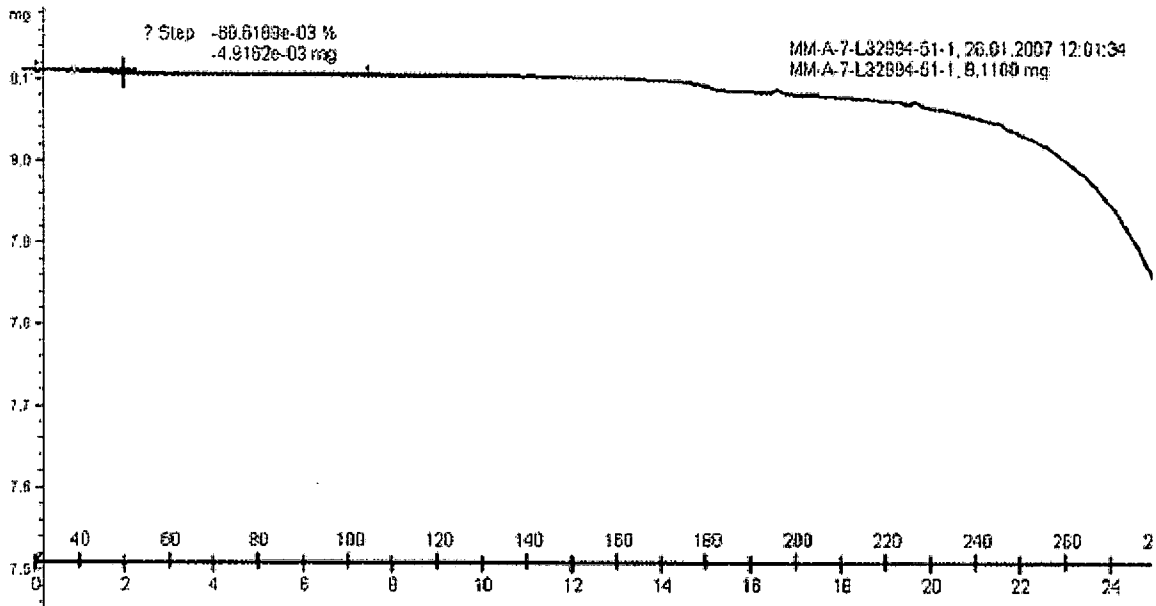


Figura 13 – Análisis termogravimétrico (TGA) de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I

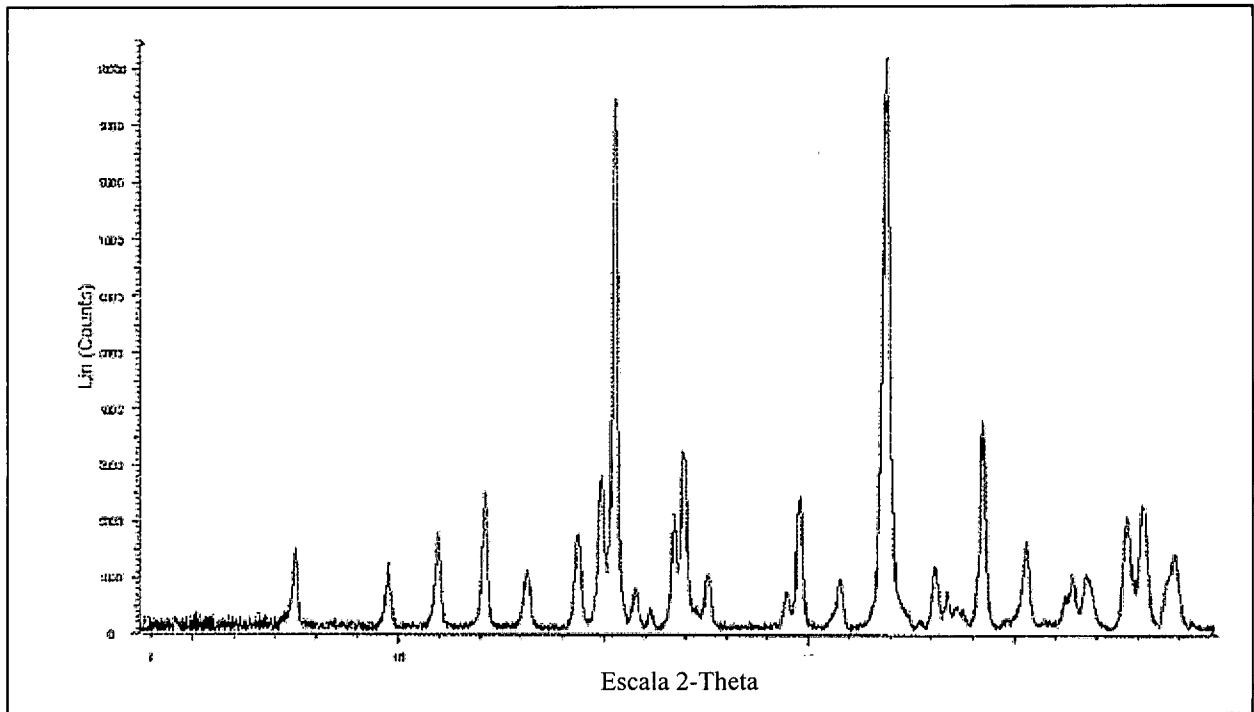


Figura 14 – Rayos X de patrón de difracción de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I

Tabla 1 – Rayos X de patrón de difracción de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I

Angulo, 2-Theta °	Valor d, Angstrom	Intensidad, conteo	% de intensidad
7,5	11,8	1484	14,5
9,7	9,1	1252	12,2
11,0	8,1	1795	17,5
12,1	7,3	2502	24,5
13,1	6,7	1122	11,0
14,4	6,2	1750	17,1
14,9	5,9	2814	27,5
15,3	5,8	9510	93,0
15,8	5,6	789	7,7
16,1	5,5	437	4,3
16,7	5,3	2108	20,6
17,0	5,2	3257	31,8
17,5	5,1	1075	10,5
19,5	4,6	740	7,2
19,8	4,5	2439	23,8
20,8	4,3	967	9,5
21,9	4,1	10228	100,0
23,1	3,8	1184	11,6
23,4	3,8	712	7,0
24,3	3,7	3787	37,0
25,3	3,5	1634	16,0
26,4	3,4	1000	9,8
26,8	3,3	1058	10,3
27,8	3,2	2091	20,4
28,1	3,2	2278	22,3
28,7	3,1	934	9,1
28,9	3,1	1433	14,0

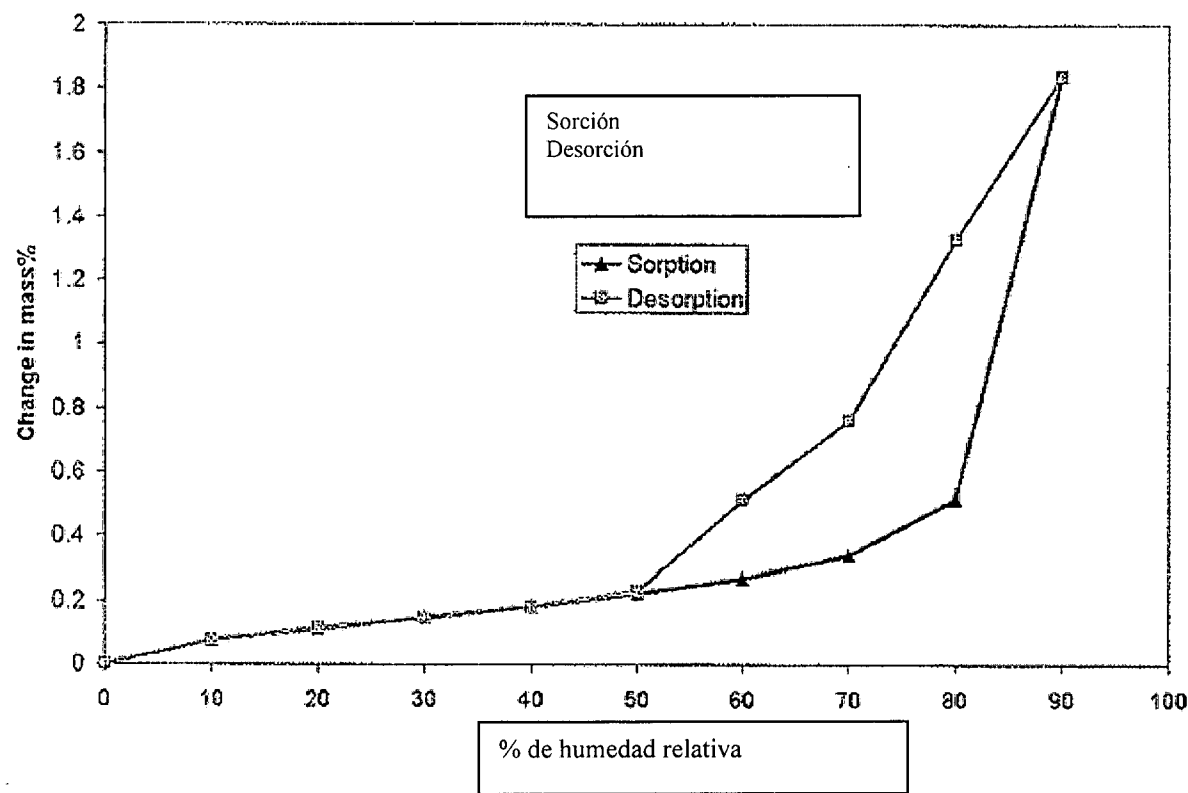


Figura 15 – Análisis isotérmico DVS de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma I

240
246

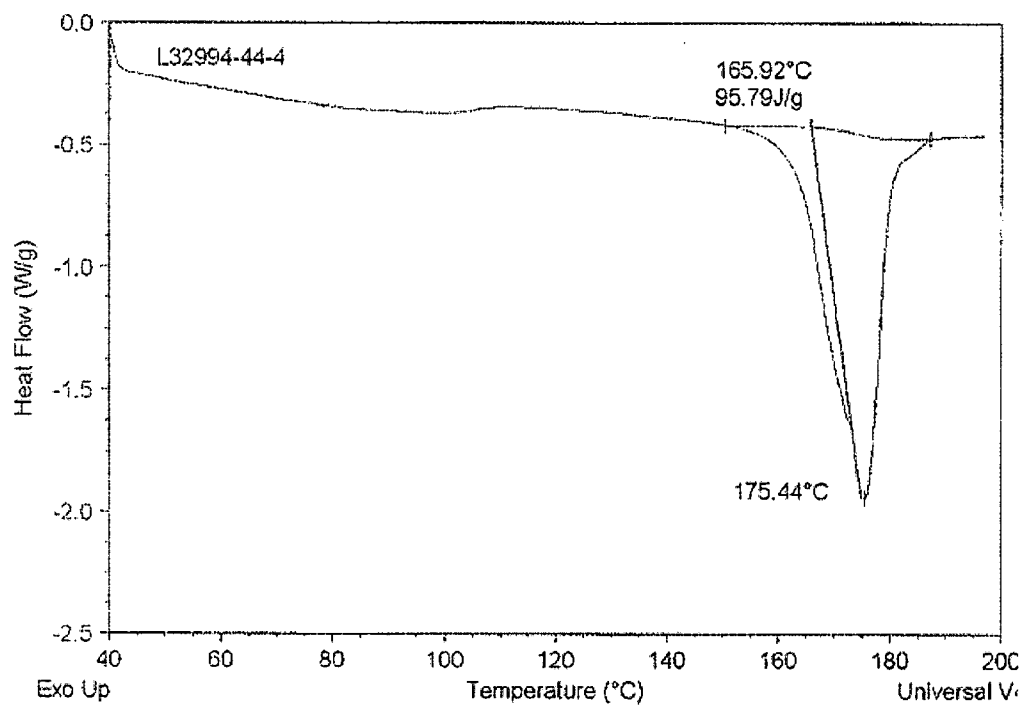


Figura 16 – Análisis isotérmico DVS de de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II

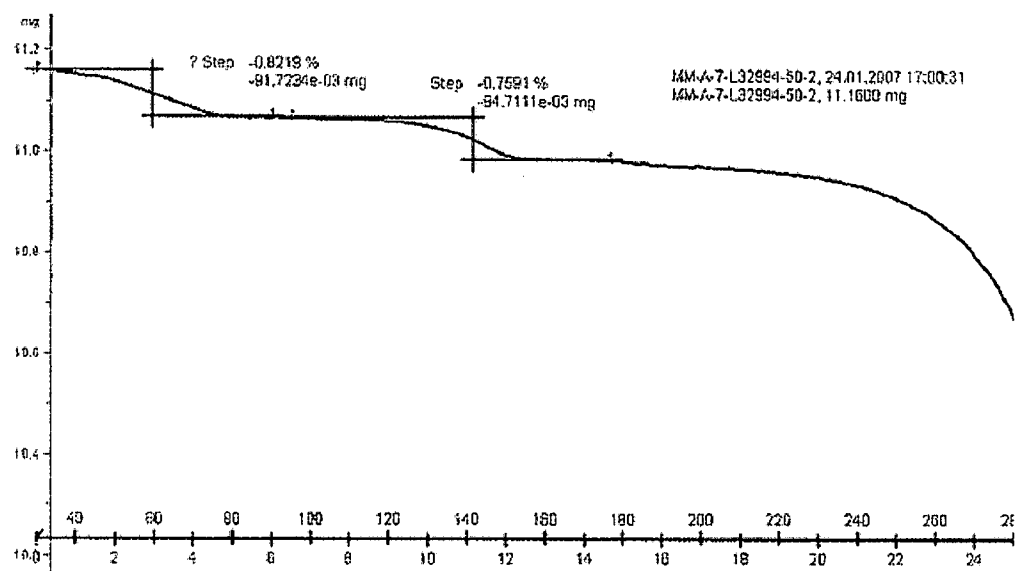


Figura 17 – Análisis termogravimétrico (TGA) de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II

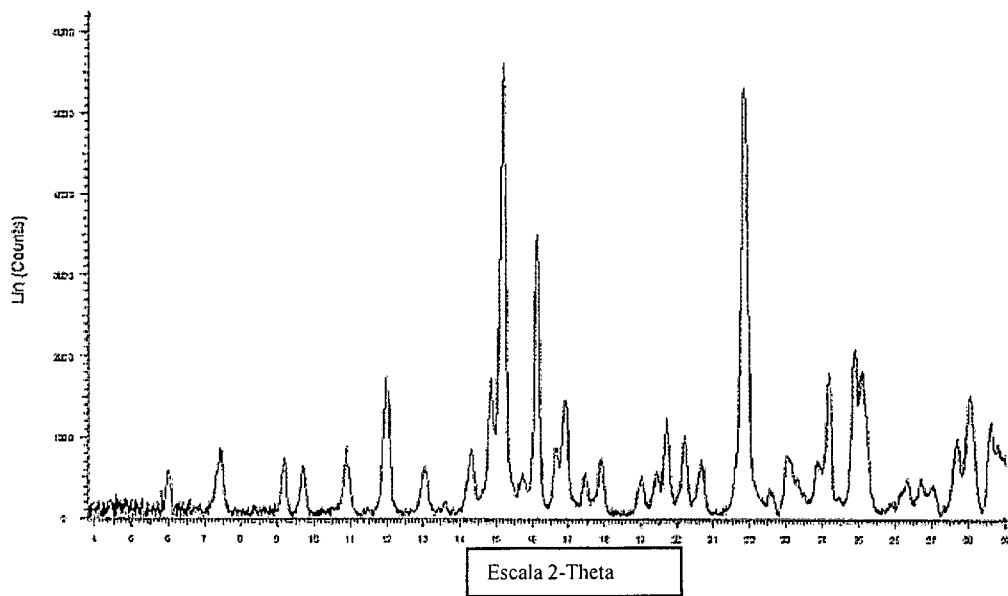


Figura 18 – Rayos X de patrón de difracción de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II

Tabla 2 – Rayos X de patrón de difracción de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II

Angulo, 2-Theta °	Valor d, Angstrom	Intensidad, conteo	% de intensidad
6,0	14,8	588	10,4
7,4	11,9	827	14,6
9,2	9,6	735	13,0
9,7	9,1	636	11,3
10,9	8,1	888	15,7
12,0	7,4	1741	30,8
13,0	6,8	625	11,1
14,3	6,2	849	15,0
14,9	6,0	1723	30,5
15,2	5,8	5647	100,0
16,1	5,5	3506	62,1
16,7	5,3	855	15,1
16,9	5,2	1454	25,7
17,5	5,1	542	9,6
17,9	4,9	730	12,9
19,0	4,7	491	8,7
19,5	4,6	576	10,2
19,7	4,5	1239	21,9
20,2	4,4	1032	18,3
20,7	4,3	727	12,9
21,9	4,1	5332	94,4
22,6	3,9	358	6,3
23,1	3,8	747	13,2

23,9	3,7	706	12,5
24,2	3,7	1791	31,7
24,9	3,6	2089	37,0
25,1	3,5	1828	32,4
26,4	3,4	495	8,8
26,7	3,3	500	8,9
27,7	3,2	989	17,5
28,1	3,2	1527	27,0
28,7	3,1	1204	21,3
29,0	3,1	762	13,5
29,3	3,0	390	6,9

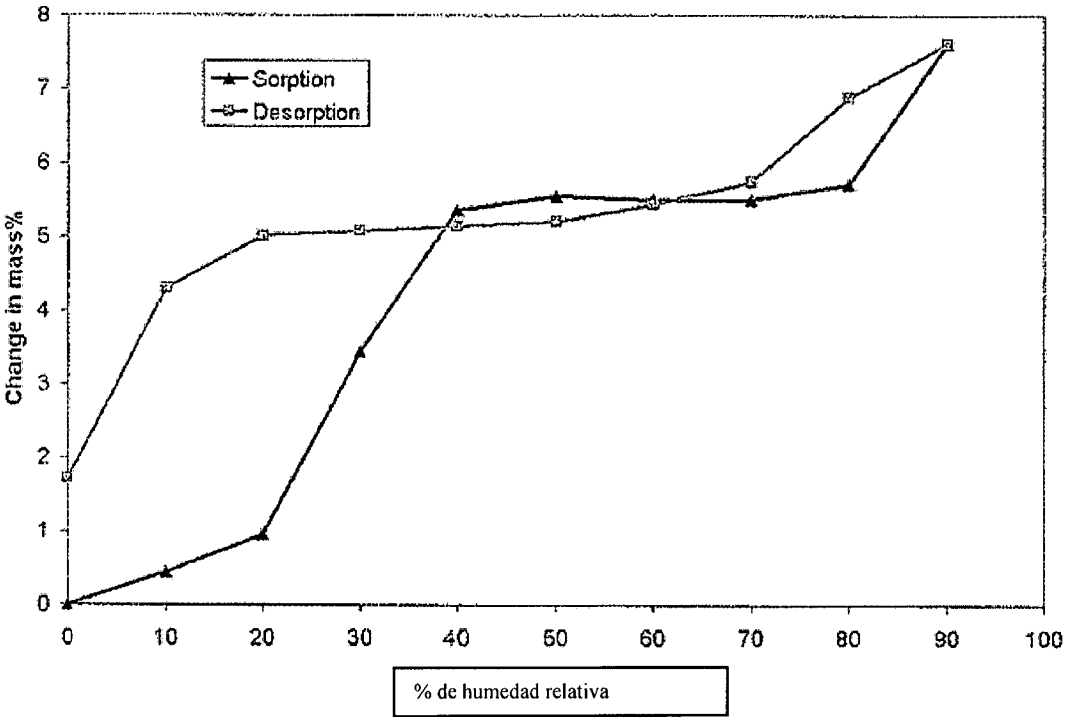


Figura 19 – Análisis isotérmico DVS de la sal clorhídrica 5-(4-acetil-1,4-diazepan-1-il)-N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)pentanamida Forma II

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT / IB 08 / 00090

International Application No.

16 January 2008

(16.01.08)

International Filing Date

INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

PCT International Application

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) SCB 1128 PCT

Box No. I TITLE OF INVENTION

"COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF MAKING AND USING THEM"

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.)

SIENA BIOTECH S.p.A.

Via Fiorentina, 1

53100 SIENA

Italy

Telephone No.

Facsimile No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

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)

☒ 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.)

BANFI, Paolo; MINOJA, Fabrizio; BIANCHETTI, Giuseppe

BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.

Via Plinio, 63

20129 MILANO

Italy

Telephone No.

+39 02 76021218

Facsimile No.

+39 02 783078

Agent's registration No. with the Office

☐ 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.

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.)

WYETH PHARMACEUTICALS
CN8000-R2108
PRINCETON, NJ 08543-8000
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:
USState (that is, country) of residence:
US

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.)

GHIRON, Chiara
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA
Italy

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:
ITState (that is, country) of residence:
IT

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.)

NENCINI, Arianna
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA
Italy

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:
ITState (that is, country) of residence:
IT

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.)

MICCO, Iolanda
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA
Italy

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:
ITState (that is, country) of residence:
IT

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. 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.)

ZANALETTI, Riccardo
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA
Italy

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:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

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.)

MACCARI, Laura
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA
Italy

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:

IT

State (that is, country) of residence:

IT

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.)

BOTHMANN, Hendrick
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA
Italy

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:

DE

State (that is, country) of residence:

IT

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.)

HAYDAR, Simon
c/o WYETH PHARMACEUTICALS
CN8000-R2108
PRINCETON, NJ 08543-8000
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:

LEBANON

State (that is, country) of residence:

US

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. 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.)

VARRONE, Maurizio
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA
Italy

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:
ITState (that is, country) of residence:
IT

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.)

PRATELLI, Carmela
Via Fiorentina, 1
53100 SIENA
Italy

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:
ITState (that is, country) of residence:
IT

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.)

HARRISON, Boyd
c/o WYETH PHARMACEUTICALS
CN8000-R2108
PRINCETON, NJ 08543-8000
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:
USState (that is, country) of residence:
US

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
☐ JP Japan 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 only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing or subsequently under Rule 26bis.1, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application.)

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) 16 January 2007 (16.01.2007)	880,629	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

Transmit certified copy: 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

Restore the right of priority: the receiving Office is requested to restore the right of priority for the earlier application(s) identified above or in the Supplemental Box as item(s) (_____). (See also the Notes to Box No. VI; further information must be provided to support a request to restore the right of priority.)

Incorporation by reference: where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.

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 / EP

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)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:		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
(a) on paper, the following number of sheets:				
request (including declaration and supplemental sheets)	: 6	1. ☐ fee calculation sheet	:	
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	: 224	2. ☐ original separate power of attorney	:	
claims	: 6	3. ☐ original general power of attorney	:	
abstract	: 1	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:	
drawings	: 21	5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
Sub-total number of sheets	: 258	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:	
sequence listing	:	7. ☐ translation of international application into (language):	:	
tables related thereto	:	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)		9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	:	
Total number of sheets	: 258	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:	
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))		(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 13ter	:	
(i) ☐ sequence listing		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	:	
(ii) ☐ tables related thereto		10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:	
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	:	
(i) ☐ sequence listing		(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)	:	
(ii) ☐ tables related thereto		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		11. ☒ other (specify): Request for fax acknowledgement	:	1
☐ sequence listing:				
☐ tables related thereto:				
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)				

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).

Dr. Paolo BANELI

16 January 2008 (16.01.2008)



For receiving Office use only		2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:	16 January 2008 (16.01.08)	
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/EP	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:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 July 2008 (24.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/087529 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 231/40 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) C07D 473/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)

CN8000-R2108, Princeton, NJ 08543-8000 (US). VAR-
RONE, Maurizio [IT/IT]; Via Fiorentina, 1, I-53100
Siena (IT). PRATELLI, Carmela [IT/IT]; Via Fiorentina,
1, I-53100 Siena (IT). HARRISON, Boyd [US/US]; C/O
Wyeth Pharmaceuticals, CN8000-R2108, Princeton, NJ
08543-8000 (US).

(74) Agents: BANFI, Paolo et al.; Bianchetti Bracco Minoja
S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/000090

(22) International Filing Date: 16 January 2008 (16.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/880,629 16 January 2007 (16.01.2007) US

(71) Applicants (for all designated States except US): SIENA
BIOTECH S.P.A. [IT/IT]; Via Fiorentina, 1, I-53100
Siena (IT). WYETH PHARMACEUTICALS [US/US];
CN8000-R2108, Princeton, NJ 08543-8000 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GHIRON, Chiara
[IT/IT]; Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena (IT). NENCINI,
Arianna [IT/IT]; Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena (IT).
MICCO, Iolanda [IT/IT]; Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena
(IT). ZANALETI, Riccardo [IT/IT]; Via Fiorentina,
1, I-53100 Siena (IT). MACCARI, Laura [IT/IT]; Via
Fiorentina, 1, I-53100 Siena (IT). BOTHMANN, Hen-
drick [DE/IT]; Via Fiorentina, 1, I-53100 Siena (IT).
HAYDAR, Simon [LB/US]; C/O Wyeth Pharmaceuticals,

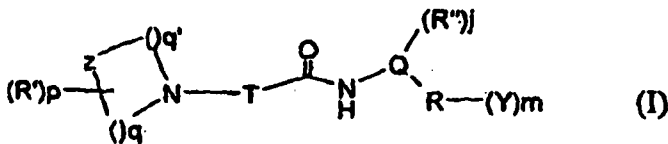
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR MODULATORS



(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I) and compositions thereof, methods of making them, and methods of using them to modulate alpha7 nicotinic acetylcholine receptors and/or to treat any of a variety of disorders, diseases, and conditions. Provided compounds can affect, among other things, neurological, psychiatric and/or inflammatory system.

WO 2008/087529 A1

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

BANFI, Paolo
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio, 63
I-20129 Milano
ITALIE

Date of mailing (day/month/year) 15 June 2009 (15.06.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference SCB 1128 PCT	
International application No. PCT/IB2008/000090	International filing date (day/month/year) 16 January 2008 (16.01.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address WYETH PHARMACEUTICALS CN8000-R2108 Princeton, NJ 08543-8000 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address WYETH PHARMACEUTICALS Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Grolier David
Facsimile No. +41 22 910 06 10	e-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 8698

251
257

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/IB2008/000090

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis.2 and
Administrative Instructions, Sections 402(c) and 409)

To:

BANFI, Paolo
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio, 63
I-20129 Milano
ITALIE

Date of mailing (day/month/year)
08 July 2008 (08.07.2008)

Applicant's or agent's file reference
SCB 1128 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2008/000090

International filing date (day/month/year)
16 January 2008 (16.01.2008)

Applicant

SIENA BIOTECH S.P.A. et al

The applicant is hereby **notified** of the following in respect of the priority claim identified as item () in Box No. VI of the request (Form PCT/RO/101).

1. ☒ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on 02 July 2008 (02.07.2008) the following priority claim has been corrected to read as follows:
US 16 January 2007 (16.01.2007) 60/880,629
- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
- ☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:
- ☐ even though the international application has an international filing date which is later than the date on which the priority period expired, but is within two months from that date.
2. ☐ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on the following priority claim has been added:
- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
- ☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:
- ☐ even though the international application has an international filing date which is later than the date on which the priority period expired, but is within two months from that date.
3. ☐ As a result of the correction and/or addition of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is:
4. ☐ **Priority claim considered void**
- ☐ The applicant failed to respond to the invitation under Rule 26bis.2(a) (Form PCT/IB/316) within the prescribed time limit.
- ☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).
- ☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4.10.
- The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed, submit information concerning the priority claim, which the International Bureau will publish together with the international application (Rule 26bis.2(d)).
5. ☐ The priority claim cannot be corrected/added since the applicant's notice was received on after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).
- The applicant may, prior to the expiration of 30 months from the priority date and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish information concerning the matter. See Rule 26bis.2(e) and the *PCT Applicant's Guide*, Annex B2(IB).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Lambert Jean-Francois

e-mail ro.ib@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 92 22

Facsimile No. +41 22 910 06 10

Form PCT/IB/318 (April 2007)

1/DPR41TVJ0

252
258

Continuation of Form 318

PCT/IB2008/000090

NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

Date of mailing (day/month/year)
08 July 2008 (08.07.2008)

6. A copy of this notification has been sent to the receiving Office and

- ☐ to the International Searching Authority (*where the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have not yet been issued*).
- ☐ to the International Preliminary Examining Authority (*where a demand for international preliminary examination has been filed*).
- ☐ the designated Offices (*in accordance with Rule 93bis*).

7. ☐ Where **multiple priorities** have been claimed, the above item(s) relate(s) to the following priority claim(s):

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

BANFI, Paolo
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio, 63
I-20129 Milano
ITALIE

Date of mailing (day/month/year) 16 July 2008 (16.07.2008)	
Applicant's or agent's file reference SCB 1128 PCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/IB2008/000090	International filing date (day/month/year) 16 January 2008 (16.01.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 16 January 2007 (16.01.2007)
Applicant SIENA BIOTECH S.P.A. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
16 January 2007 (16.01.2007)	60/880,629	US	11 July 2008 (11.07.2008)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Cecile Chatel

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail RO.IB@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 92 22

254
260

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN 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