COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS BICÍCLICOS SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE LA NADPH OXIDASA

SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de la India No. 201721015787 presentada el 4 de mayo de 2017; la cual se incorpora como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente solicitud se refiere a compuestos heterocíclicos Y heteroarilo fusionados sustituidos, útiles como inhibidores de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (inhibidores de la NADPH oxidasa), procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y el uso de los compuestos o las composiciones en el tratamiento o prevención de diversas enfermedades, afecciones y/o trastornos mediados por la NADPH oxidasa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La familia NOX de las NADPH oxidasas (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa) comprenden una familia de enzimas productoras de especies reactivas de oxígeno (ROS) que se reconoce cada vez más como una fuente de estrés oxidativo en muchos entornos de enfermedades. Mientras que la NOX2 (también conocida como gp91phox), la fagocito oxidasa, se conoce desde hace varias décadas como la enzima responsable del estallido oxidativo y la actividad microbicida asociada, los otros miembros de la familia de genes se han identificado solo recientemente. La familia NOX ahora consiste en siete miembros (NOX1, NOX2, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 y DUOX2), cada uno con una distribución de tejido distinta. Desde el descubrimiento que las enzimas NOX no se limitan a los glóbulos blancos, un aumento exponencial en los reportes científicos describe cómo las enzimas NOX son responsables del aumento

de la generación de ROS en numerosas afecciones patológicas, tales como inflamación, hipertensión, isquemia/reperfusión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y neurodegeneración (Lambeth et al., ***Semin Immunopathol*** 30: 339-363, **2008**). La elevada producción de ROS se ha vinculado con la patobiología de muchas de estas afecciones (Lambeth et al., ***Semin Immunopathol*** 30: 339-363, **2008**).

La NADPH oxidasa genera superóxido al transferir electrones de NADPH dentro de la célula a través de la membrana y acoplarlos al oxígeno molecular para producir anión superóxido, un radical libre reactivo. El superóxido se puede producir en fagosomas, que contienen bacterias y hongos ingeridos, o se puede producir fuera de la célula. En un fagosoma, el superóxido puede formar espontáneamente peróxido de hidrógeno que se someterá a reacciones adicionales para generar especies reactivas de oxígeno (ROS).

Las especies reactivas de oxígeno son moléculas pequeñas derivadas de oxígeno, que incluyen radicales de oxígeno [superóxido ($O2^{\bullet-}$), hidroxilo ($^{\bullet}OH$), peroxilo ($RO_2^{\bullet}$) y alcoxilo ($RO^{\bullet}$)] y ciertos no radicales que son agentes oxidantes y/o se convierten fácilmente en radicales, tales como ácido hipocloroso (HOCl), ozono (O3), oxígeno singlete (1O2) y peróxido de hidrógeno (H2O2). Los oxidantes que contienen nitrógeno, tal como el óxido nítrico, son llamados especies reactivas de nitrógeno (RNS). La generación de ROS es generalmente una cascada de reacciones que comienza con la producción de superóxido. El superóxido se dismuta rápidamente a peróxido de hidrógeno de forma espontánea, particularmente a pH bajo o catalizado por superóxido dismutasa. Otros elementos en la cascada de la generación de ROS incluyen la reacción de superóxido con óxido nítrico para formar peroxinitrito, la formación catalizada por peroxidasa de ácido hipocloroso a partir de peróxido de hidrógeno y la reacción de Fenton catalizada por hierro que conduce a la generación de radicales hidroxilo (Klebanoff et al.., ***Ann Intern Med,*** **1980,** 93: 480-489; Thannickal et

al., *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,* **2000,** 279: L1005-L1028). ROS interactúa ávidamente con un gran número de moléculas, incluyendo otras moléculas inorgánicas pequeñas, así como con ADN, proteínas, lípidos, carbohidratos y ácidos nucleicos. Esta reacción inicial puede generar un segundo radical, multiplicando así el daño potencial. Los ROS están involucrados no solo en el daño celular y la muerte de los patógenos, sino también en un gran número de procesos regulatorios reversibles en prácticamente todas las células y tejidos. Sin embargo, a pesar de la importancia de ROS en la regulación de procesos fisiológicos fundamentales, la producción de ROS también puede destruir o alterar irreversiblemente la función de la molécula objetivo. En consecuencia, ROS se ha identificado cada vez más como los principales contribuyentes al daño en los organismos biológicos, llamado "estrés oxidativo".

Durante la inflamación, la NADPH oxidasa es una de las fuentes más importantes de producción de ROS en las células vasculares bajo afecciones inflamatorias (Thabut y col., *J. Biol. Chem.,* **2002,** 277: 22814-22821). En los pulmones, los tejidos están constantemente expuestos a oxidantes que se generan de manera endógena por reacciones metabólicas (por ejemplo, por respiración mitocondrial o activación de células inflamatorias reclutadas) o exógenamente en el aire (por ejemplo, humo de cigarrillos o contaminantes del aire). Además, los pulmones, expuestos constantemente a altas tensiones de oxígeno en comparación con otros tejidos, tienen un área de superficie considerable y suministro de sangre y son particularmente susceptibles a lesiones mediadas por ROS (Brigham, *Chest,* **1986,** 89(6): 859-863). La generación de ROS dependiente de NADPH oxidasa se ha descrito en células endoteliales pulmonares y células de músculo liso. Se ha pensado que la activación de la NADPH oxidasa en respuesta a los estímulos está involucrada en el desarrollo de trastornos respiratorios tales como la hipertensión pulmonar y la mejora de la vasoconstricción pulmonar (Djordjevic et al, *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol,* **2005,** 25, 519-525;

Liua et al., *Am. J. Physiol. Lung, Cell. MoI. Physiol,* **2004,** 287: Llll-118). Además, la fibrosis pulmonar se ha caracterizado por inflamación pulmonar y generación excesiva de ROS. Los osteoclastos, que son células similares a los macrófagos que desempeñan un papel crucial en el cambio óseo (por ejemplo, resorción ósea), generan ROS a través de mecanismos dependientes de NADPH oxidasa (Yang et al, *J. Cell. Chem.,* **2002,** 84, 645-654). Se sabe que la diabetes aumenta el estrés oxidativo (por ejemplo, el aumento de la generación de ROS por autooxidación de glucosa) tanto en humanos como animales, y se ha dicho que el aumento del estrés oxidativo juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones diabéticas. Se ha mostrado que el aumento de la localización de peróxido y la disfunción de las células endoteliales en la retina central de las ratas diabéticas coincide con las áreas de actividad de la NADPH oxidasa en las células endoteliales de la retina (Ellis et al, *Free Rad. Biol. Med.,* **2000,** 28:91-101). Además, se ha sugerido que controlar el estrés oxidativo (ROS) en las mitocondrias y/o inflamación puede ser un procedimiento benéfico para el tratamiento de la diabetes (Pillarisetti et al., *Expert Opin. Ther. Targets,* **2004,** 8(5): 401-408).

Las ROS también están fuertemente implicadas en la patogénesis de la aterosclerosis, proliferación celular, hipertensión y enfermedades cardiovasculares por lesión por reperfusión en general (Cai et al., *Trends Pharmacol. ScL,* **2003,** 24:471-478). No solo la producción de superóxido, por ejemplo en la pared arterial, es aumentada por todos los factores de riesgo de aterosclerosis, sino que las ROS también inducen muchas respuestas celulares in vitro "proaterogénicas". Se ha reportado el aumento de la actividad de la NADPH oxidasa en la pared vascular después de una lesión con globo (Shi et al, 2001, *Throm. Vase. Biol,* **2001,** 21, 739-745).

Se cree que el estrés oxidativo o daño por radicales libres también es un factor causante importante en las enfermedades

neurodegenerativas. Tales daños pueden incluir anormalidades mitocondriales, desmielinización neuronal, apoptosis, muerte neuronal y rendimiento cognitivo reducido que pueden conducir al desarrollo de trastornos neurodegenerativos progresivos (Nunomura et al, ***J. Neuropathol Exp. Neurol,*** **2001,** 60: 759-767; Girouard, ***J. Appl Physiol.,*** **2006,** 100: 328-335).

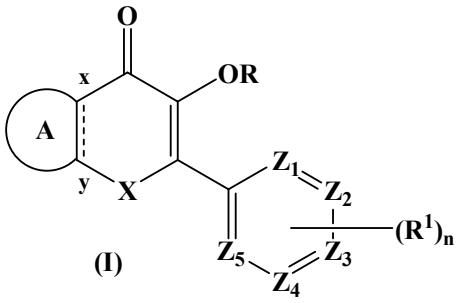
Por lo tanto, las ROS derivadas de la NADPH oxidasa contribuyen a la patogénesis de numerosas enfermedades, especialmente enfermedades o trastornos cardiovasculares, enfermedades o trastornos respiratorios, enfermedades o trastornos que afectan el metabolismo, trastornos óseos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades inflamatorias, enfermedades o trastornos de la reproducción, dolor, cáncer. y enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal. Por lo tanto, sería altamente deseable desarrollar nuevos agentes activos centrados en la cascada de señalización de ROS, especialmente en las NADPH oxidasas (NOX).

Diversas solicitudes de patentes se refieren a diversos andamiajes y compuestos útiles como inhibidores de la NADPH oxidasa. Los números de publicación de PCT WO2008113856, WO2010035217, WO2010035219, WO2010035220 y WO2010035221 describen derivados de pirazolo piridina como inhibidores de la NADPH oxidasa en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, trastornos respiratorios y trastornos que afectan el metabolismo, enfermedades de la piel y/o huesos, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, trastornos inflamatorios y cáncer.

El objeto de la presente invención también es proporcionar compuestos como inhibidores de la nicotinamida adenina dinucleótido oxidasa (inhibidores de la NADPH oxidasa) y un método para el uso de tales compuestos en el tratamiento o mejora de una enfermedad o trastorno en donde se requiere la inhibición de la NADPH oxidasa.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención se refiere al compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

la línea punteada [----] dentro del anillo representa un enlace sencillo opcional;

X es NH u O;

R se selecciona de hidrógeno, alquilo de C_{1-8} y $-C(O)R^7$;

Z_1 es CH o S;

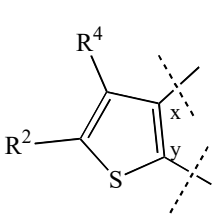
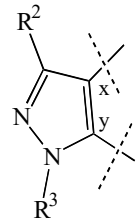
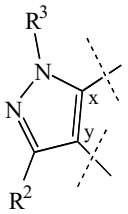
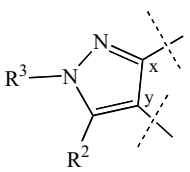
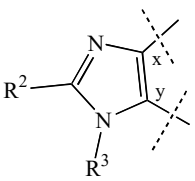
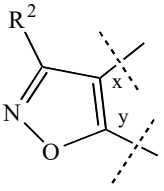
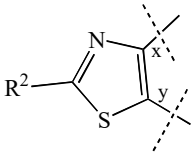
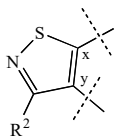
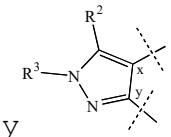
Z_2 es CH;

Z_3 es CH o N;

Z_4 es CH;

Z_5 es CH o está ausente;

el anillo A se selecciona de

; en donde x e y representan el punto de unión;

en cada caso, R^1 es independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de

C_{1-8}alcoxi de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, haloalcoxi de C_{1-8}, $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mNR^7S(O)_PR^8$, arilo de C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros; en donde el arilo de C_{6-14} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C_{1-8};

en cada caso, R^2 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, hidroxialquilo de C_{1-8}, $-(CH_2)_mNR^5C(O)NR^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8}; en donde el heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, $-(CH_2)_mS(O)_PR^8$, cicloalquilo de C_{3-12} y heterociclilo de 3 a 15 miembros;

en cada caso, R^3 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, hidroxialquilo de C_{1-8}, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH)_2N(R^5)_2$, $-(CH_2)_mS(O)_PR^8$, cicloalquilo de C_{3-12}, heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14}, arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8}, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heteroarilalquilo de C_{1-8} de 5 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo de C_{3-12}, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, alquilo de C_{1-8} y alcoxi de C_{1-8};

en cada caso, R^4 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

en cada caso, R^5 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

en cada caso, R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

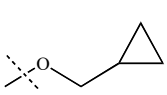
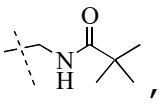
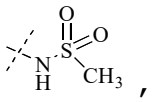
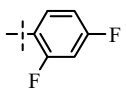
en cada caso, R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

en cada caso, R^8 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

'm' es un número entero que varía desde 0 a 4, ambos inclusive;

'n' es un número entero que varía desde 0 a 5, ambos inclusive; and

'p' es un número entero que varía desde 0 a 2, ambos inclusive.

Los compuestos de fórmula (I) pueden involucrar una o más modalidades. Las modalidades de fórmula (I) incluyen compuestos de fórmula (II), como se describe después. Se entenderá que las modalidades a continuación son ilustrativas de la presente invención y no están destinadas a limitar las reivindicaciones a las modalidades específicas ejemplificadas. También se entenderá que las modalidades definidas en la presente se pueden usar independientemente o en conjunto con cualquier definición, cualquier otra modalidad definida en la presente. Por lo tanto, la invención contempla todas las combinaciones y permutaciones posibles de las diversas modalidades independientemente descritas. Por ejemplo, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente en donde R es hidrógeno, metilo o $-C(O)CH_3$ (de acuerdo con una modalidad definida a continuación), X es NH o O (de acuerdo con otra modalidad definida a continuación), R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF_3, OCF_3,  ,  ,  ,  o 1*H*-imidazol-1-ilo (de acuerdo con todavía otra modalidad definida a continuación).

De acuerdo con una modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} o $-C(O)R^7$.

De acuerdo con otra modalidad, específicamente se

proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo) o $-C(O)R^7$. En esta modalidad, R^7 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo).

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es hidrógeno, metilo o $-C(O)R^7$. En esta modalidad, R^7 es metilo.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es hidrógeno, metilo o $-C(O)CH_3$.

De acuerdo con otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es hidrógeno.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo).

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es metilo.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es $-C(O)R^7$. En esta modalidad R^7 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo).

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es $-C(O)R^7$. En esta modalidad R^7 es metilo.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R es $-C(O)CH_3$.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual X es NH u O.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual X es NH.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual X es O.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se

proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_1 es CH o S, Z_2 es CH, Z_3 es CH o N, Z_4 es CH y Z_5 es CH o está ausente.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_1 es CH, Z_2 es CH, Z_3 es CH o N, Z_4 es CH y Z_5 es CH.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_1 es CH, Z_2 es CH, Z_3 es CH, Z_4 es CH y Z_5 es CH.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_1 es CH, Z_2 es CH, Z_3 es N, Z_4 es CH y Z_5 es CH.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_1 es S, Z_2 es CH, Z_3 es N, Z_4 es CH y Z_5 está ausente.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_1 es CH.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_1 es S.

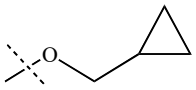
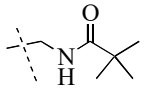
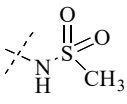
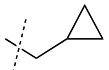
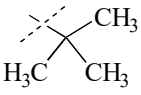
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_3 es CH.

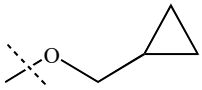
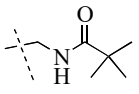
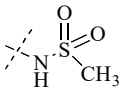
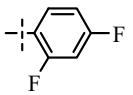
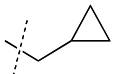
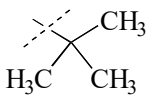
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_5 es CH.

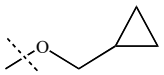
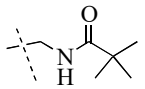
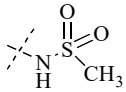
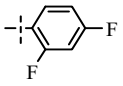
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_3 es N.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual Z_5 está ausente.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^1 es halógeno (por ejemplo F, Cl, o Br), amino (por ejemplo NH_2), hidroxilo (por ejemplo OH), alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo), alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo metoxi), alcoxi de C_{1-8}alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo $-OCH_2CH_2OCH_3$),

haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo CF3), haloalcoxi de C_{1-8} (por ejemplo OCF3), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo ), $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$ (por ejemplo ), $-(CH_2)_mNR^7S(O)_PR^8$ (por ejemplo ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo Cl, F o Br) y heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo 1***H***-imidazol-1-ilo). En esta modalidad, R^5 es hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-12}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo ), R^6 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo ), R^7 es hidrógeno, R^8 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo), 'p' es 2 y 'm' es 0 o 1.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^1 es halógeno (por ejemplo F, Cl, o Br), amino (por ejemplo NH_2), hidroxilo (por ejemplo OH), alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo), alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo metoxi), alcoxi de C_{1-8}alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo $-OCH_2CH_2OCH_3$), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo CF3), haloalcoxi de C_{1-8} (por ejemplo OCF3), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo ), $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$ (por ejemplo ), $-(CH_2)_mNR^7S(O)_PR^8$ (por ejemplo ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo ) o heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo 1***H***-imidazol-1-ilo). En esta modalidad, R^5 es hidrógeno o  , R^6 es  , R^7 es hidrógeno, R^8 es metilo, 'p' es 2 y 'm' es 0 o 1.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF3, OCF3,  ,  ,  ,  o 1*H*-imidazol-1-ilo.

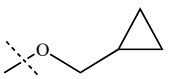
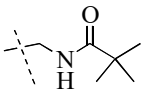
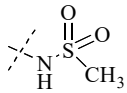
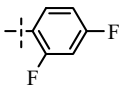
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual 'n' es 0, 1, 2 o 3.

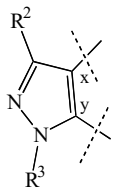
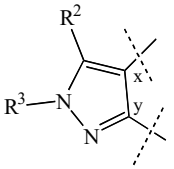
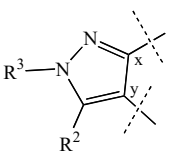
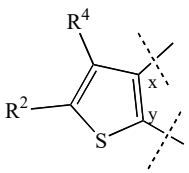
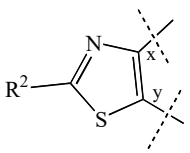
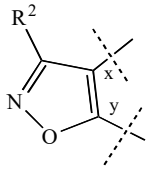
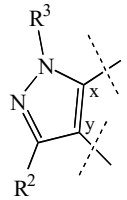
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual 'n' es 0.

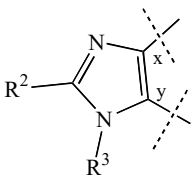
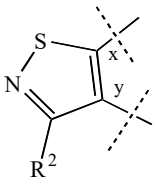
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual 'n' es 1.

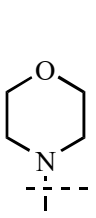
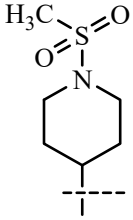
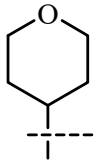
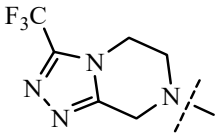
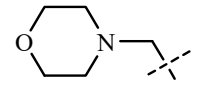
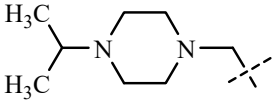
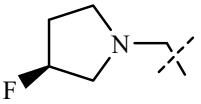
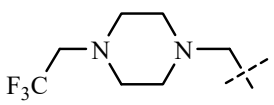
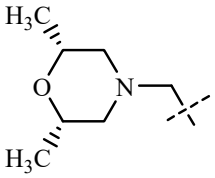
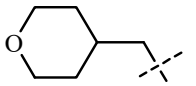
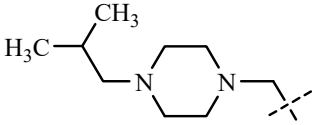
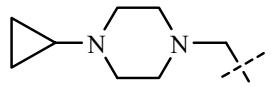
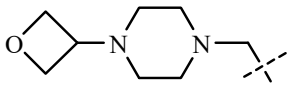
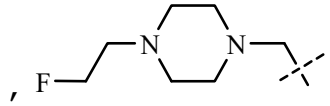
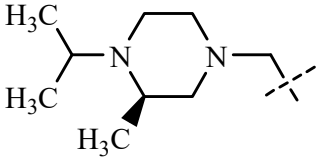
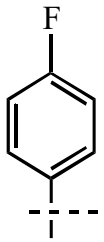
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual 'n' es 2.

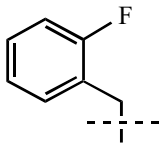
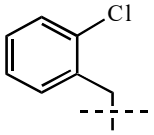
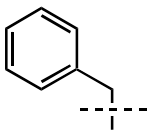
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual 'n' es 3.

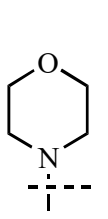
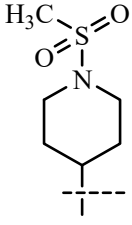
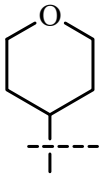
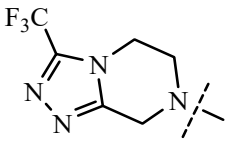
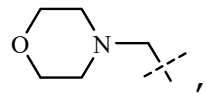
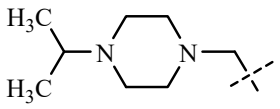
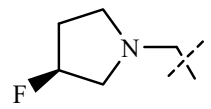
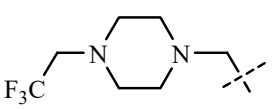
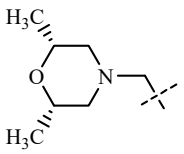
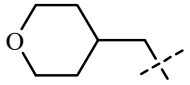
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF3, OCF3,  ,  ,  ,  o 1*H*-imidazol-1-ilo y 'n' es 0, 1, 2 o 3.

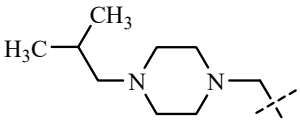
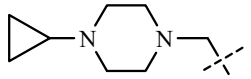
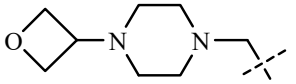
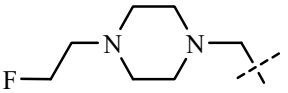
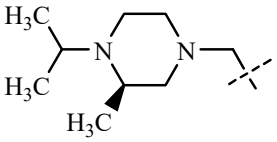
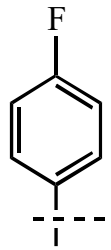
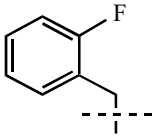
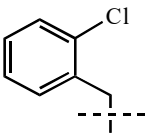
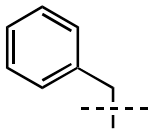
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual el anillo A es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

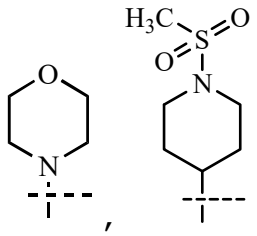
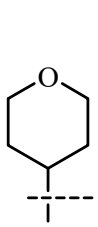
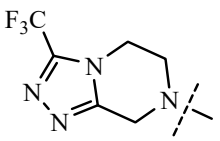
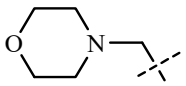
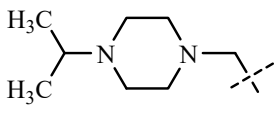
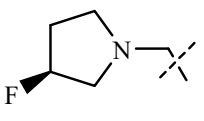
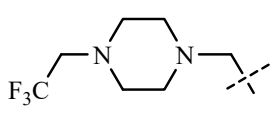
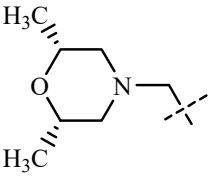
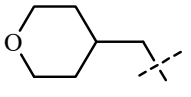
 o  .

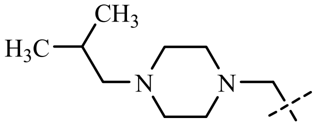
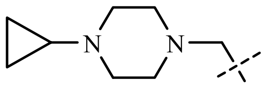
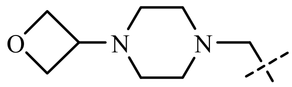
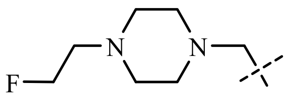
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo o isobutilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2OH$), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2OCH_3$), $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ (por ejemplo $-C(O)NH_2$), heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  o ), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo ) o arilo de C_{6-}

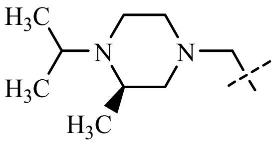
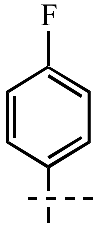
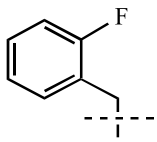
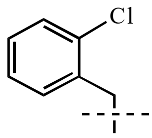
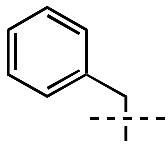
$_{14}$alquilo de C_{1-8} (por ejemplo  ,  o ); en donde el heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo Cl, F o Br), alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, 2-metilpropilo o prop-2-ilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluorometilo, trifluoroetilo o fluoroetilo), $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (por ejemplo $-S(O)_2CH_3$), cicloalquilo de C_{3-12} (por ejemplo ciclopropilo) y heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo oxatano). En esta modalidad, R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo); R^6 es hidrógeno; 'p' es 2 y 'm' es 0 o 1.

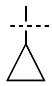
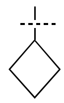
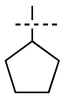
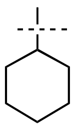
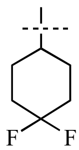
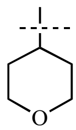
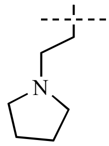
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo o isobutilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2OH$), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2OCH_3$), $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ (por ejemplo $-C(O)NH_2$), heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  o ), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  ,  ,  ,  ,

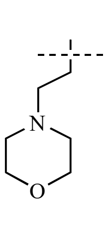
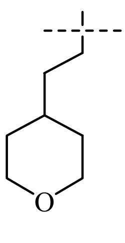
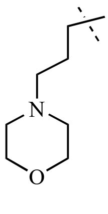
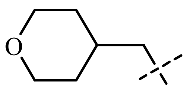
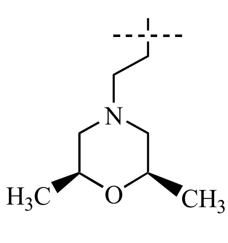
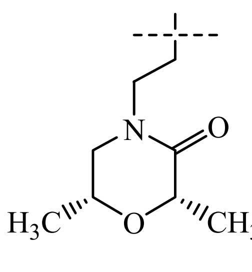

, 
, 
, 
o 
), arilo de C_{6-14} (por ejemplo 
) o arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo 
, 
o 
); en donde el heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, metilo, 2-metilpropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, $-S(O)_2CH_3$), ciclopropilo y oxatano. En esta modalidad, R^5 es hidrógeno o metilo; R^6 es hidrógeno; 'p' es 2 y 'm' es 0 o 1.

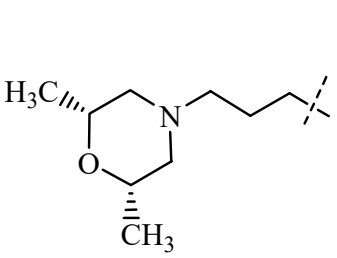
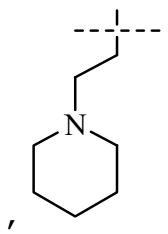
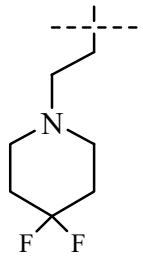
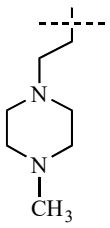
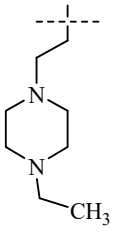
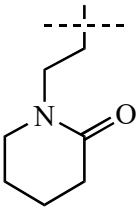
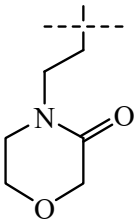
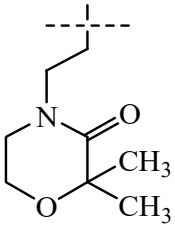
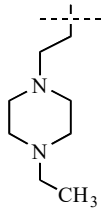
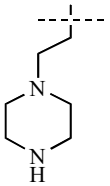
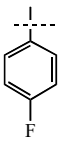
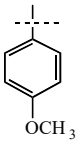
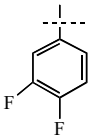
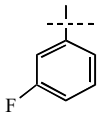
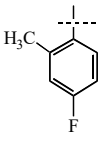
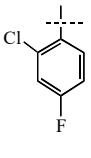
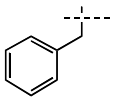
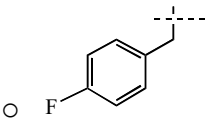
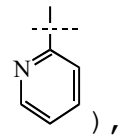
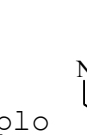
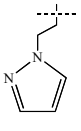
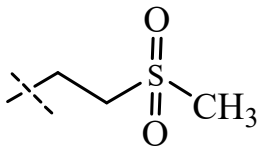
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, difluorometilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)NH_2$), 
,
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  o  .

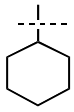
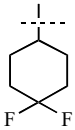
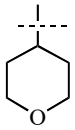
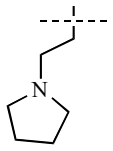
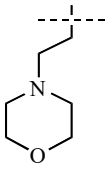
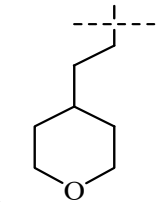
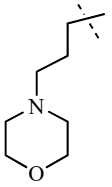
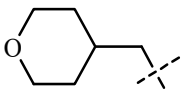
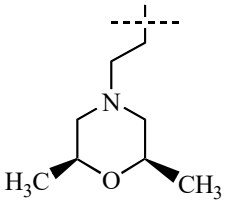
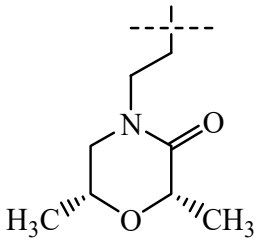
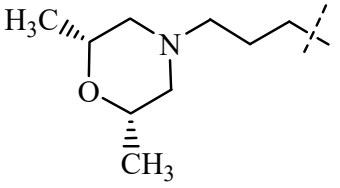
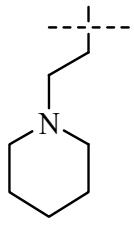
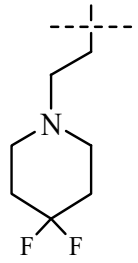
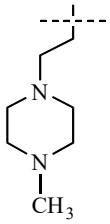
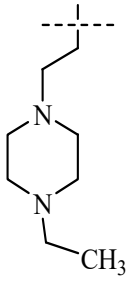
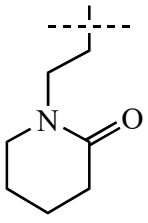
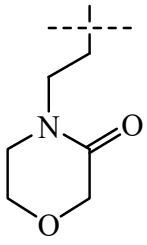
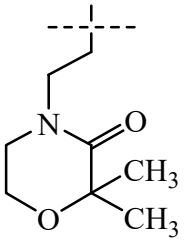
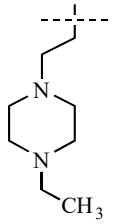
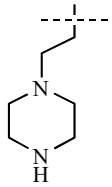
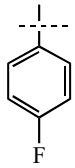
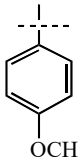
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluoroetilo), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$), $-(CH)_2N(R^5)_2$ (por ejemplo $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$), cicloalquilo de C_{3-12} (por ejemplo  ,  ,  ,  o ), heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo ), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,

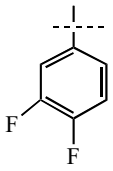
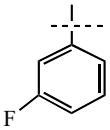
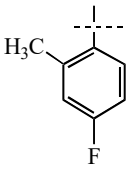
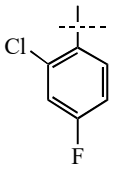
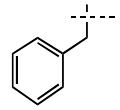
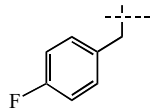
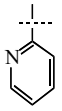
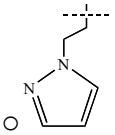
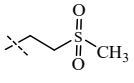
 ,   ,  ,  ,  ,

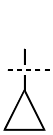
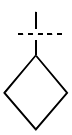
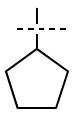
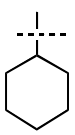
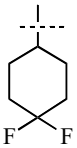
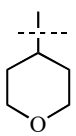
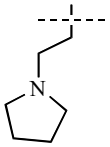
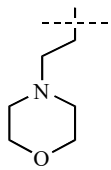
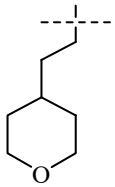
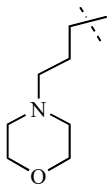
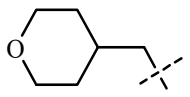
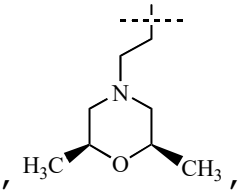
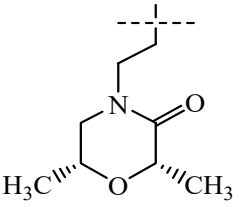
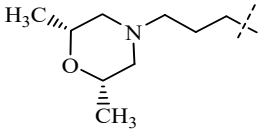
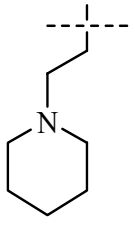
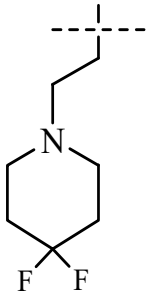























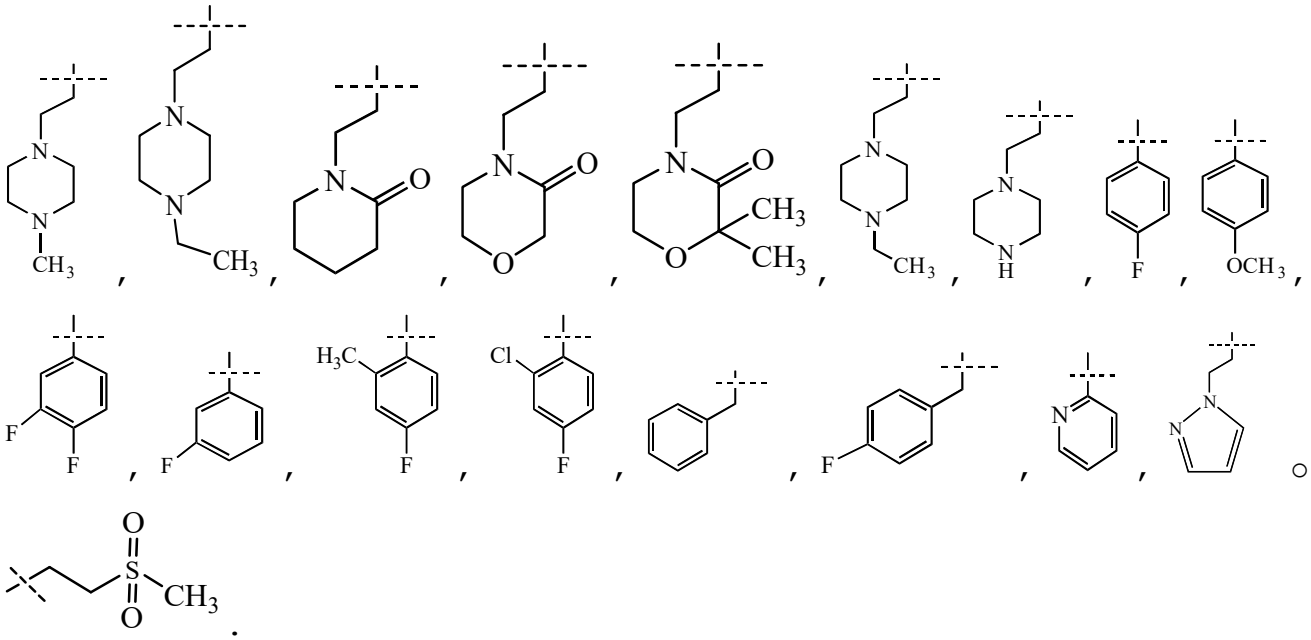
$(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (por ejemplo) en donde el cicloalquilo de C_{3-12}, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo Cl, F o Br), oxo (por ejemplo =O), alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo o etilo) y alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo metoxi). En esta modalidad, R^5 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo); R^8 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo); m' es 2 o 3 y 'p' es 2.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^3 es hidrógeno,

alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluoroetilo), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$), $-(CH)_2N(R^5)_2$ (por ejemplo $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$), cicloalquilo de C_{3-12} (por ejemplo  ,  ,  ,  , ), heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo ), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo  ,  ,

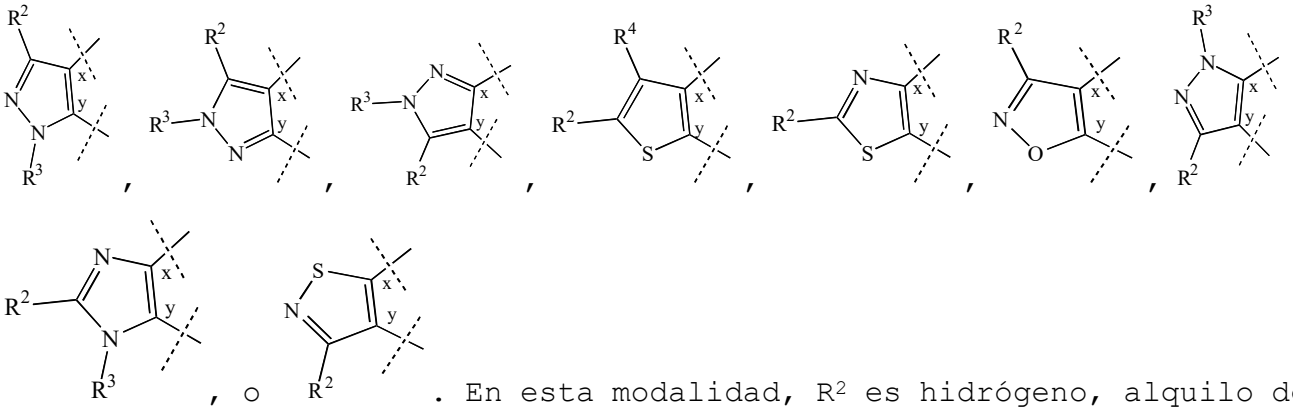




), arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo


), heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo

), heteroarilalquilo de C_{1-8} de 5 a 14 miembros (por ejemplo

) o

) en donde el cicloalquilo de C_{3-12}, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, =O, metilo, etilo y metoxi. En esta modalidad, R^5 es metilo; R^8 es metilo; m' es 2 o 3 y 'p' es 2.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, trifluoroetilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,










,






.

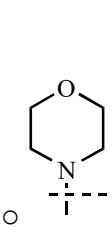
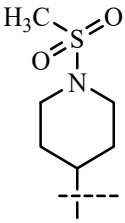
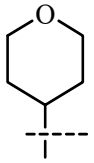
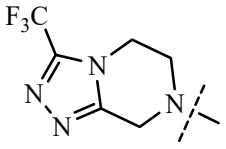
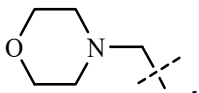
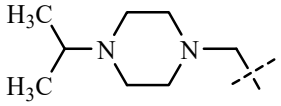
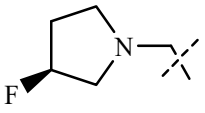
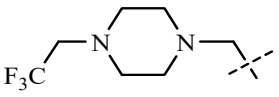
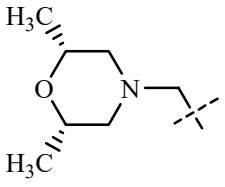
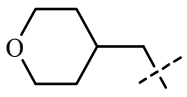
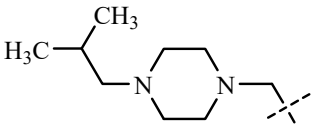
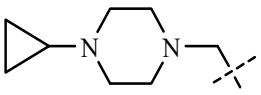
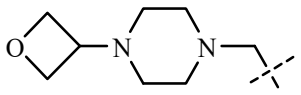
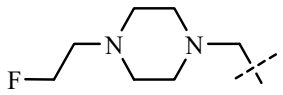
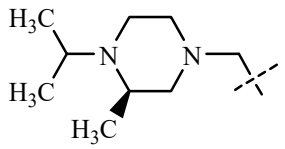
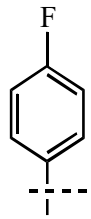
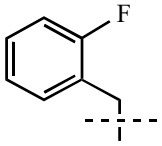
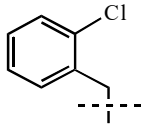
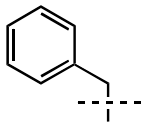
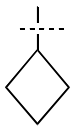
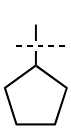
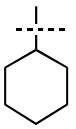


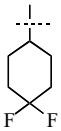
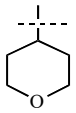
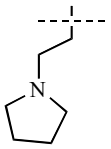
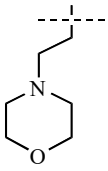
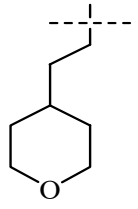
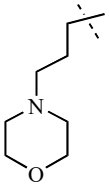
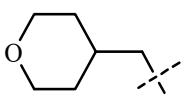
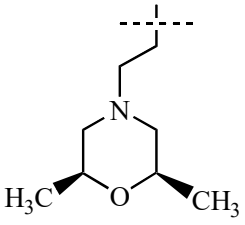
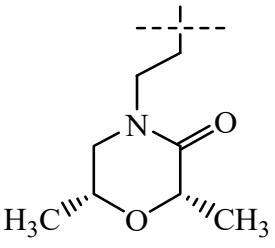
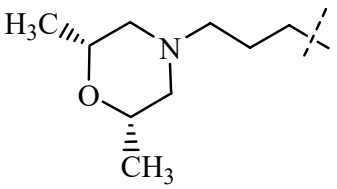
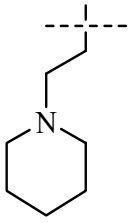
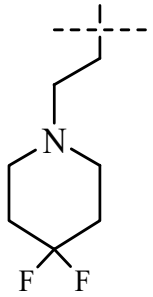
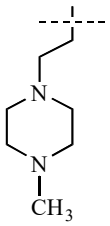
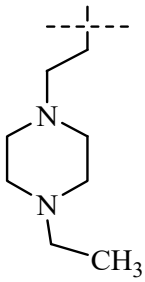
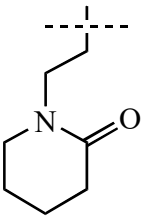
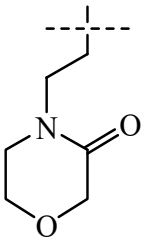
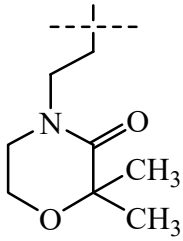
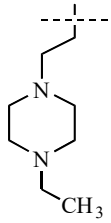
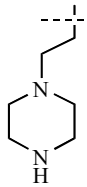
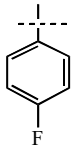
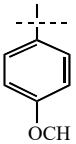
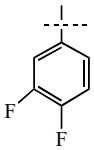
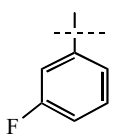
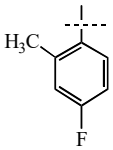
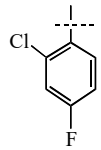
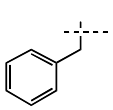
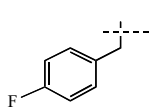
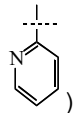
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual R^4 es hidrógeno.

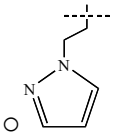
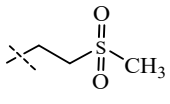
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual el anillo A es

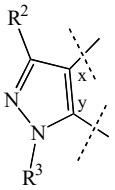
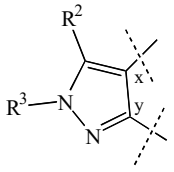
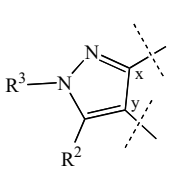
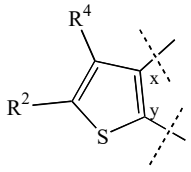
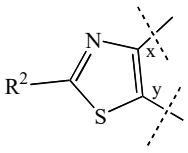
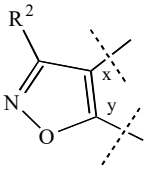
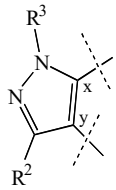
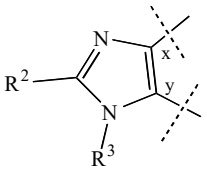
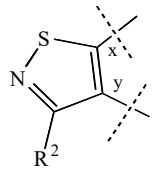
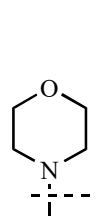
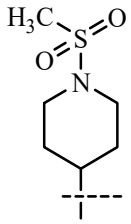
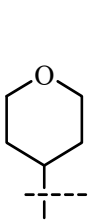
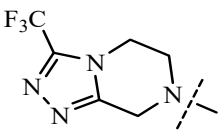
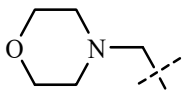
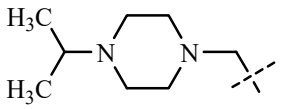
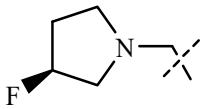
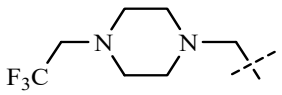
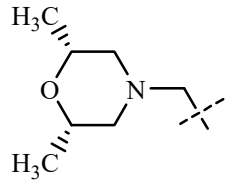
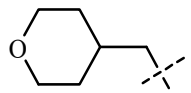
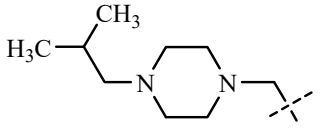
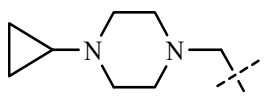
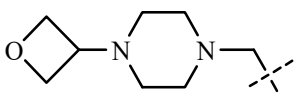
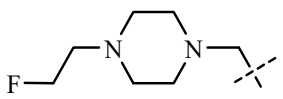


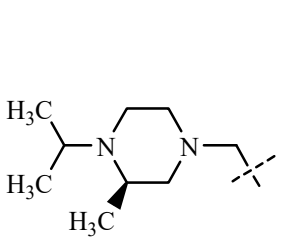
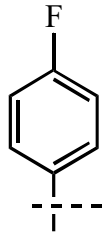
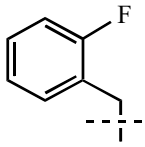
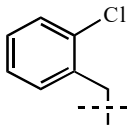
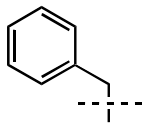
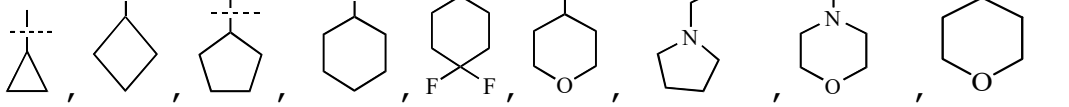
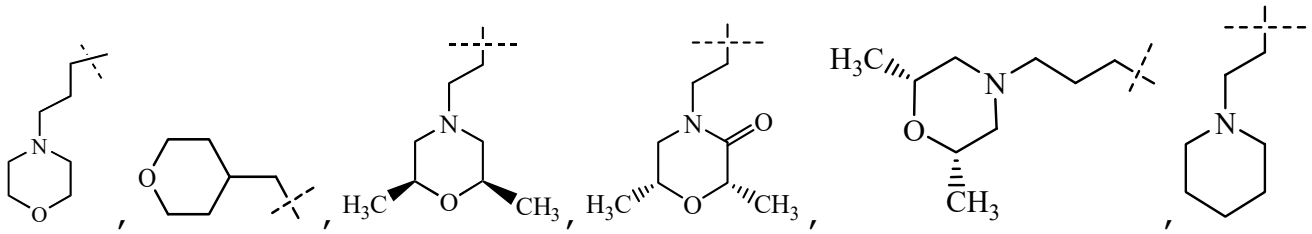
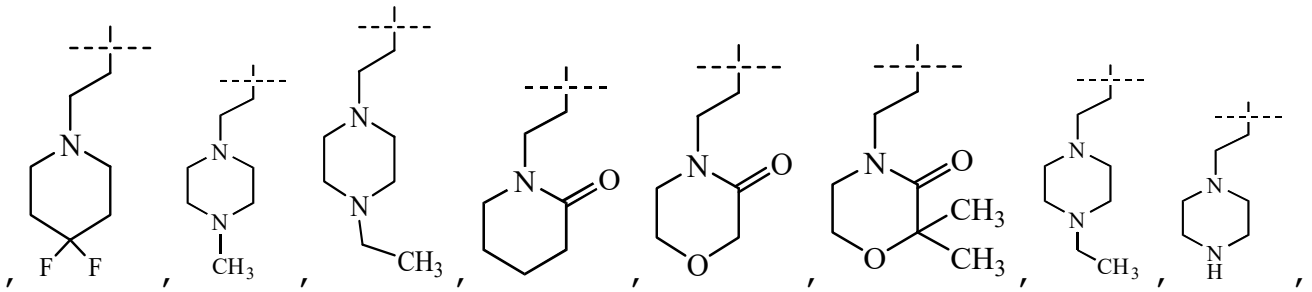
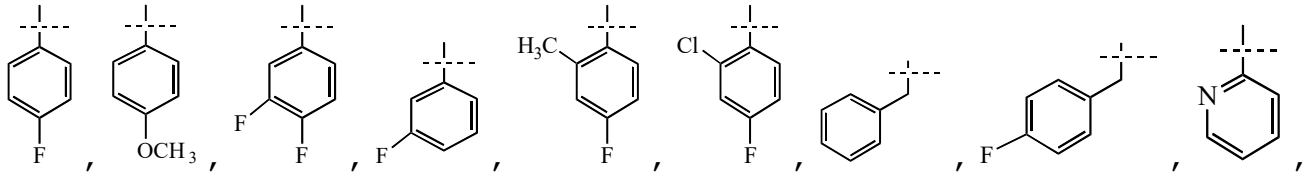
. En esta modalidad, R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo o isobutilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2OH$), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2OCH_3$), $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ (por ejemplo $-C(O)NH_2$), heterociclilo de 3 a 15 miembros

(por ejemplo  ,  ,  o ), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o ),  arilo de C_{6-14} (por ejemplo) o arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo  ,  o ); R^3 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluoroetilo), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$), $-(CH)_2N(R^5)_2$ (por ejemplo $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$), cicloalquilo de C_{3-12} (por ejemplo  ,  ,  ,  o

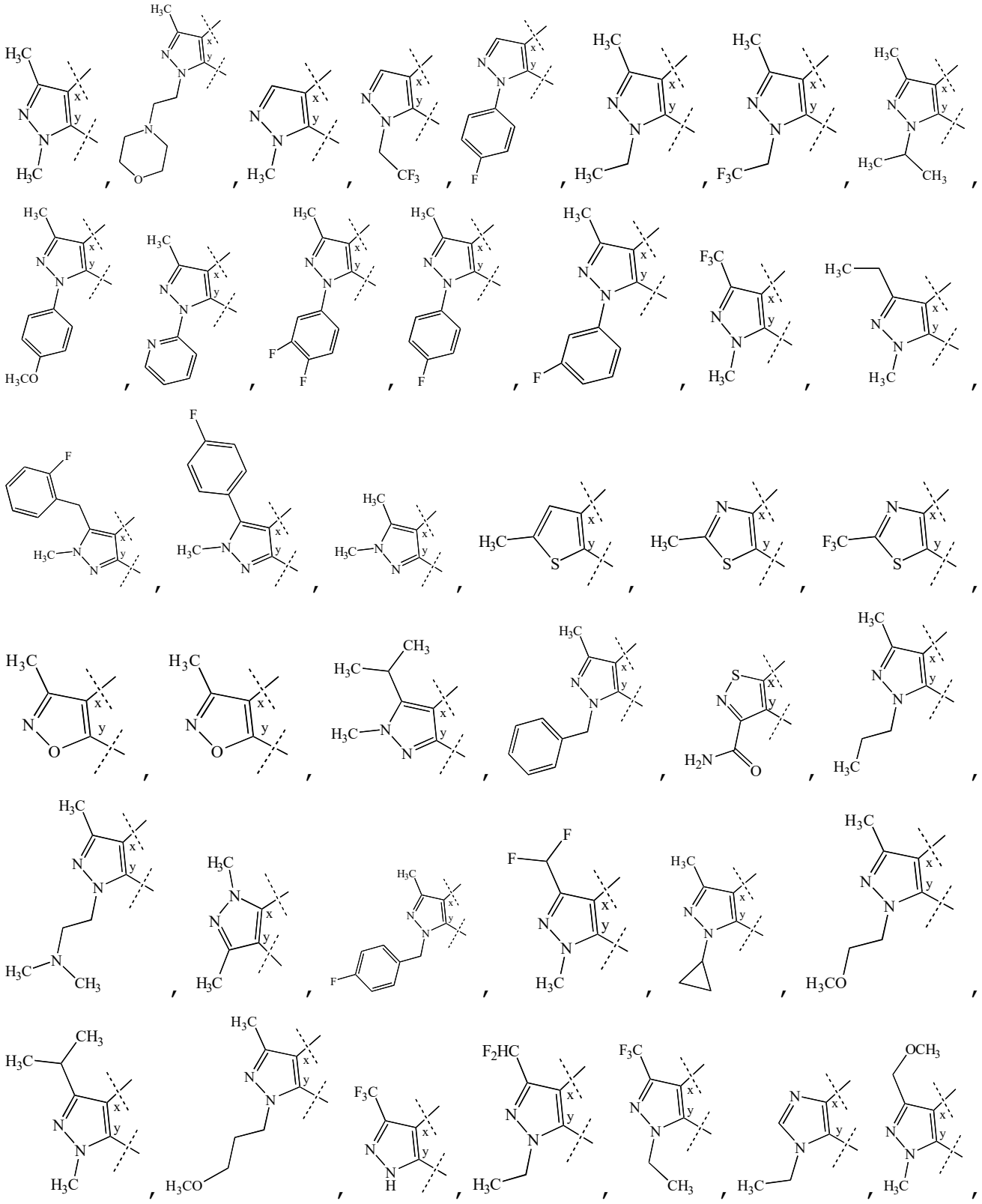

), heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo 
), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
o
), arilo de C_{6-14} (por ejemplo 
, 
, 
, 
, 
o 
), arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo 
o 
), heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo 
),

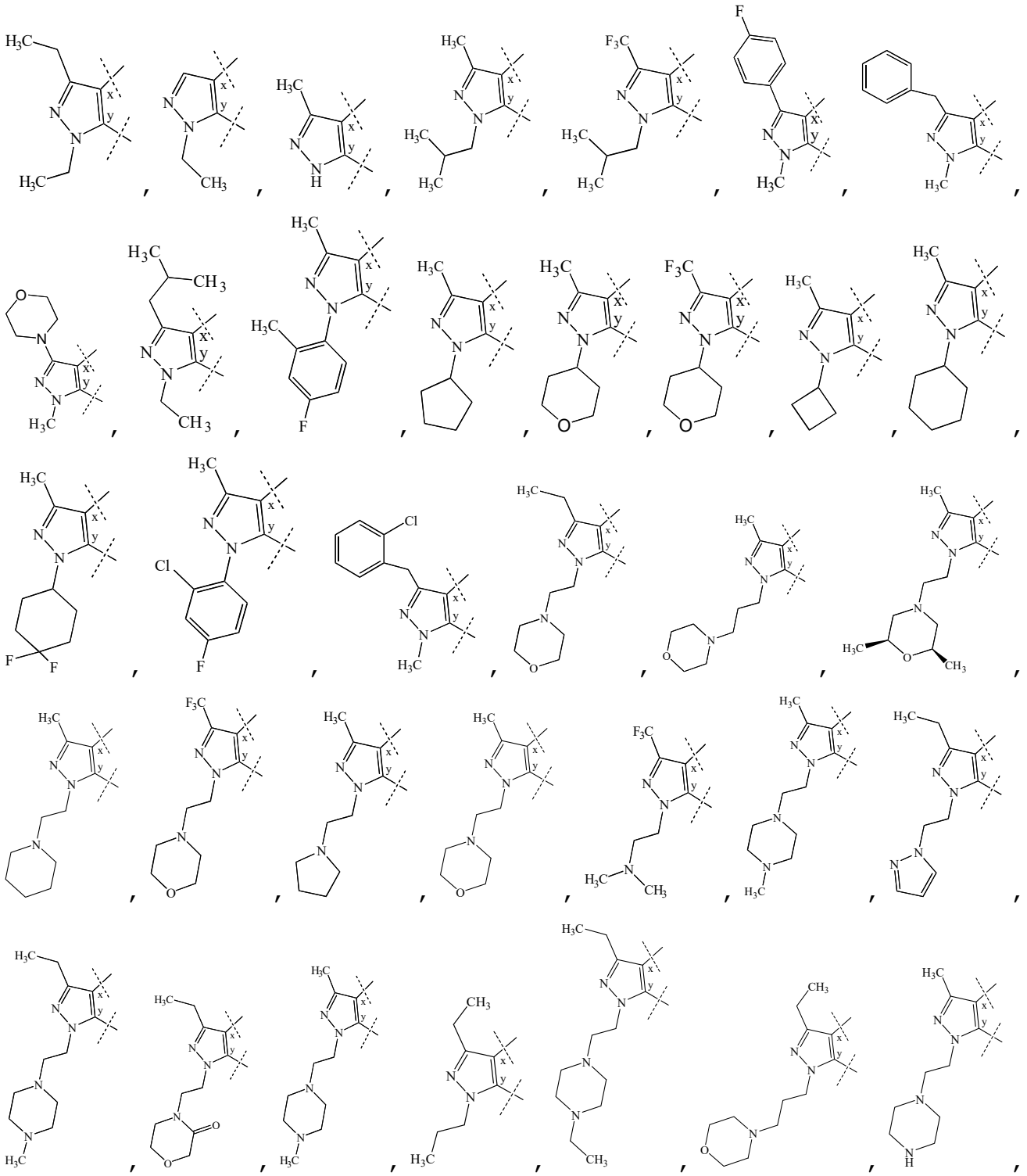
heteroarilalquilo de C_{1-8} de 5 a 14 miembros (por ejemplo ) o -$(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (por ejemplo ); R^4 es hidrógeno; 'm' es 0, 1, 2 o 3 y 'p' es 2.

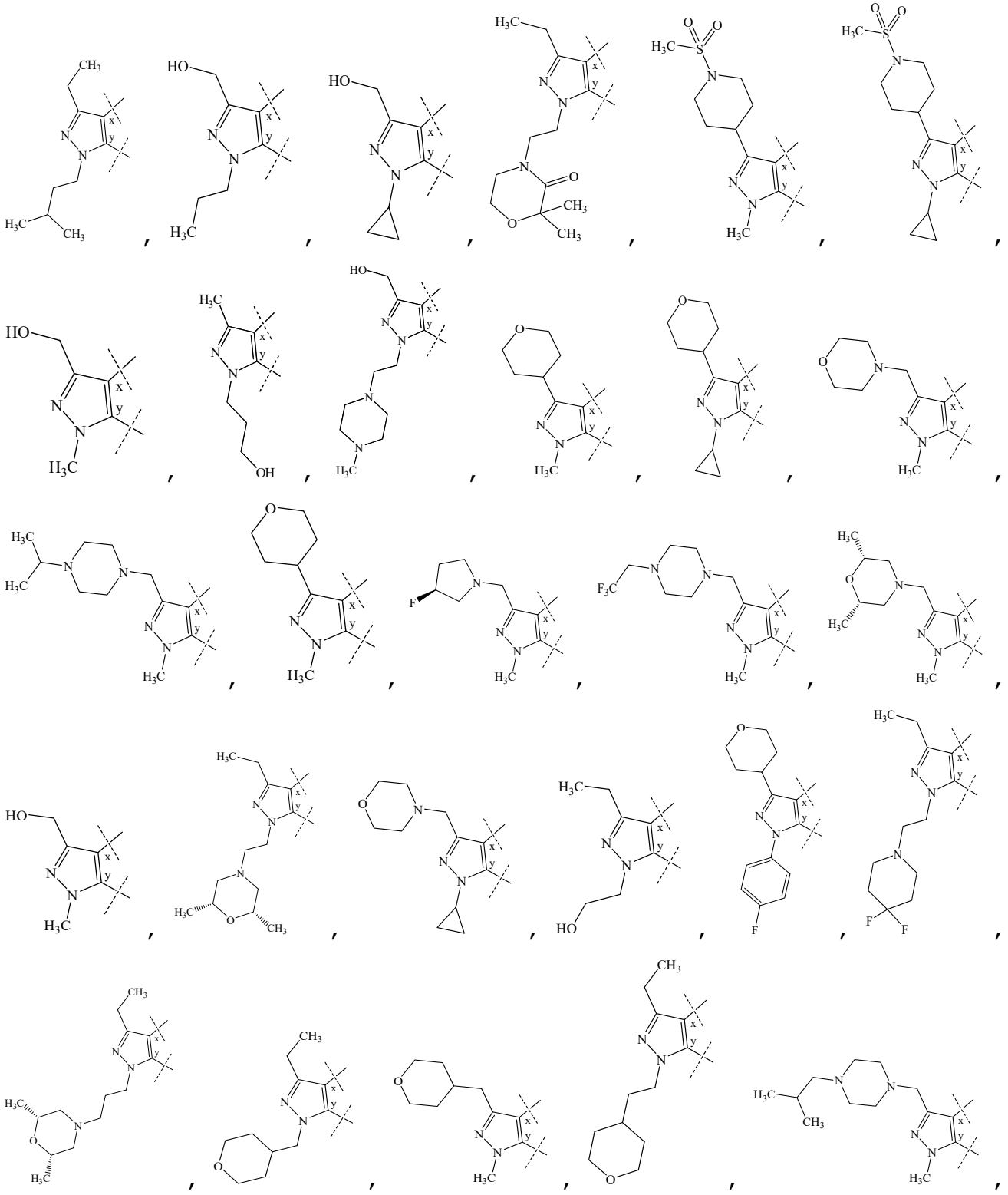
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual el anillo A es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  . En esta modalidad, R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, difluorometilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)NH_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

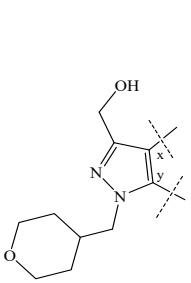
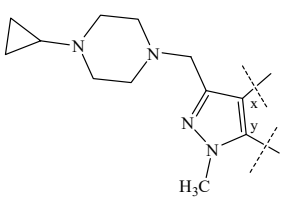
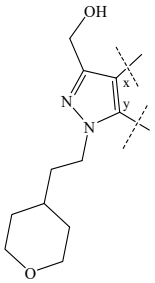
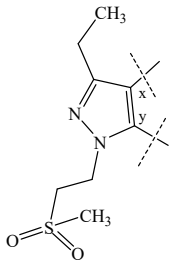
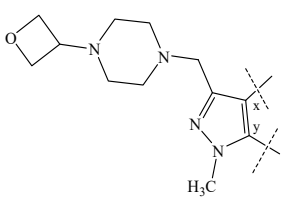
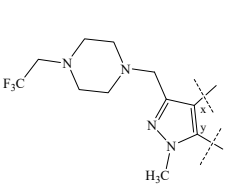
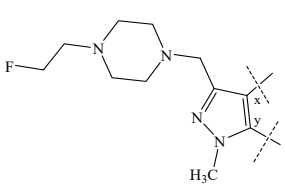
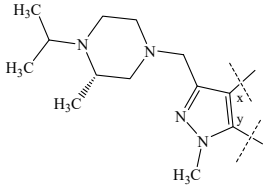
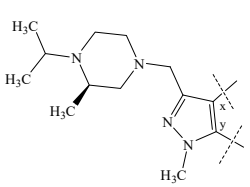
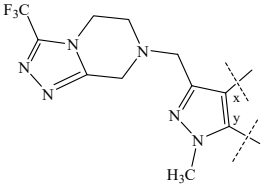
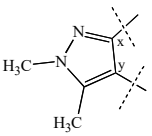
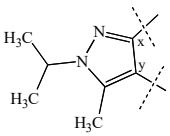
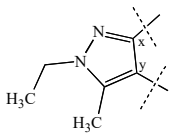





; R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, trifluoroetilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 



; R^4 es hidrógeno; 'm' es 0, 1, 2 o 3 y 'p' es 2.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual el anillo A s







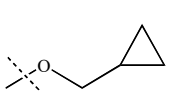
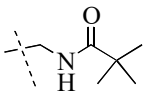
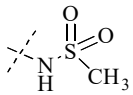
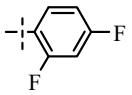
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  .

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual

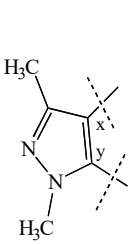
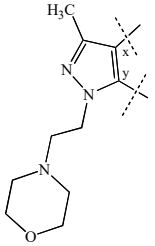
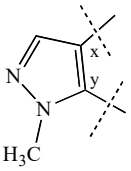
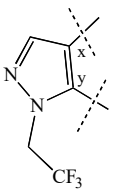
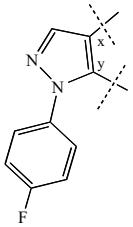
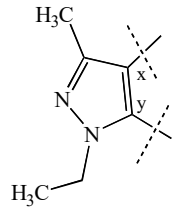
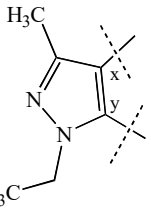
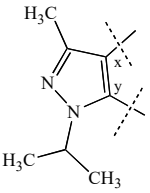
R es hidrógeno, metilo o $-C(O)CH_3$;

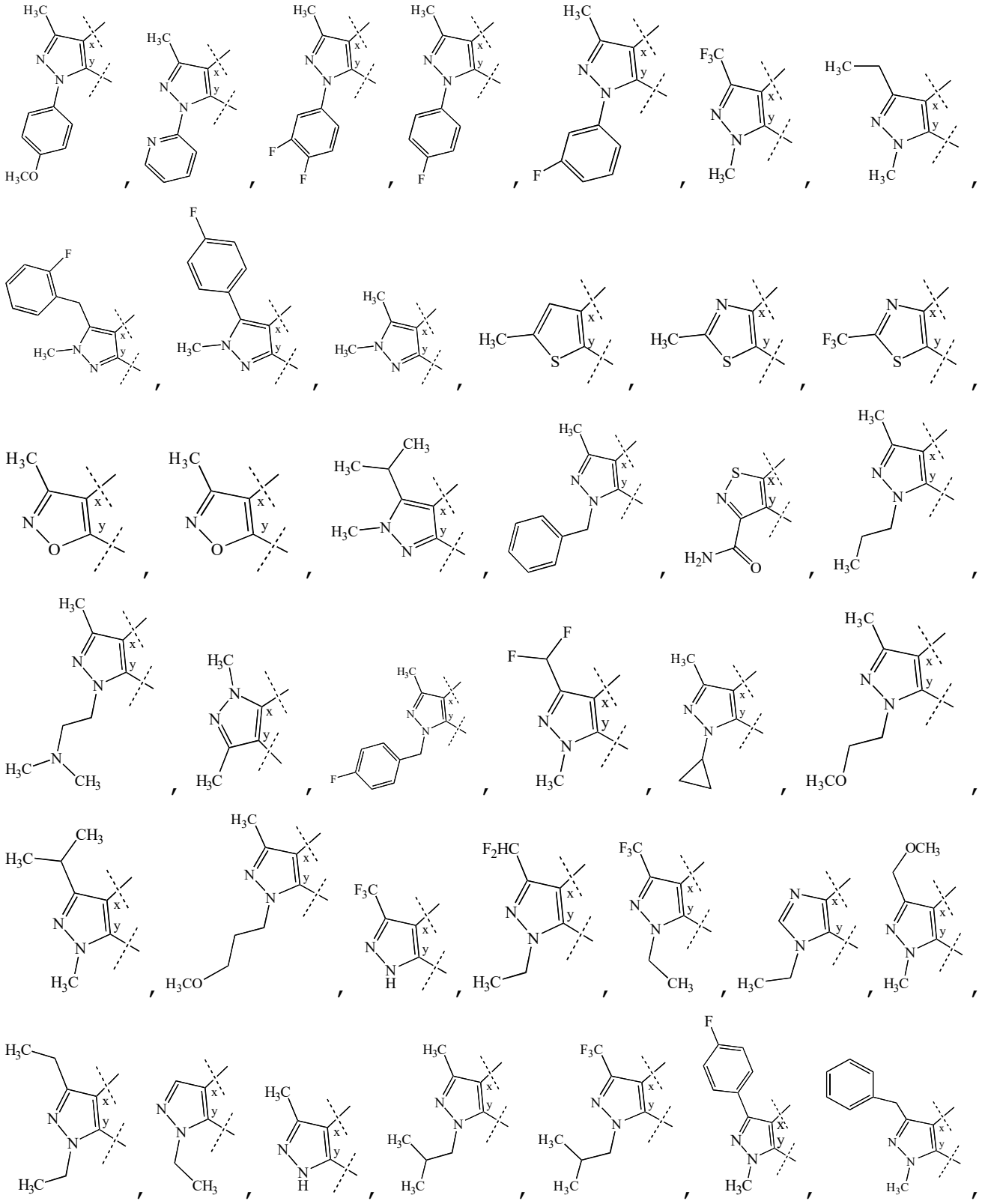
X es NH u O;

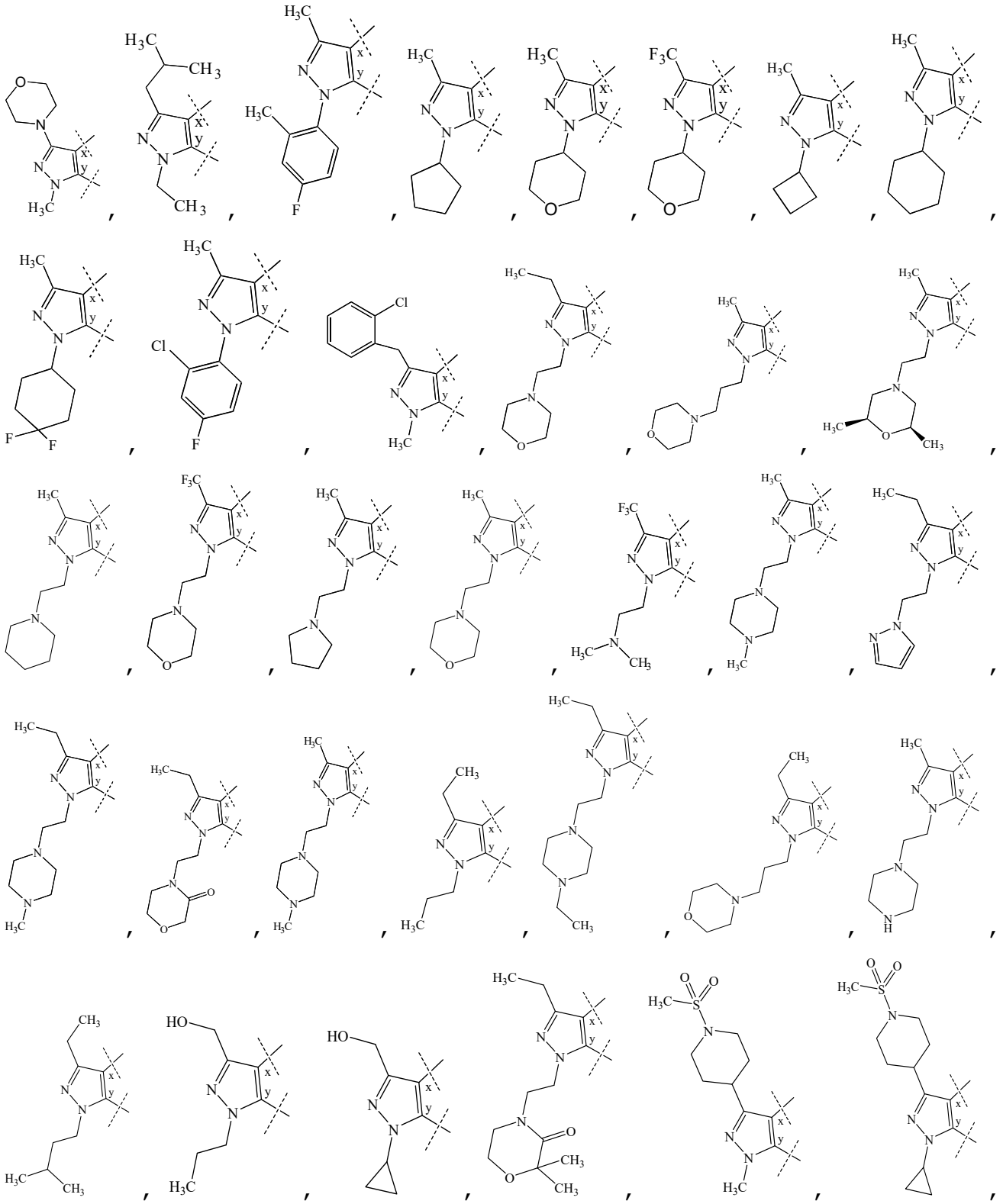
Z^1 es CH o S, Z^2 es CH, Z^3 es CH o N, Z^4 es CH y Z^5 es CH o está ausente;

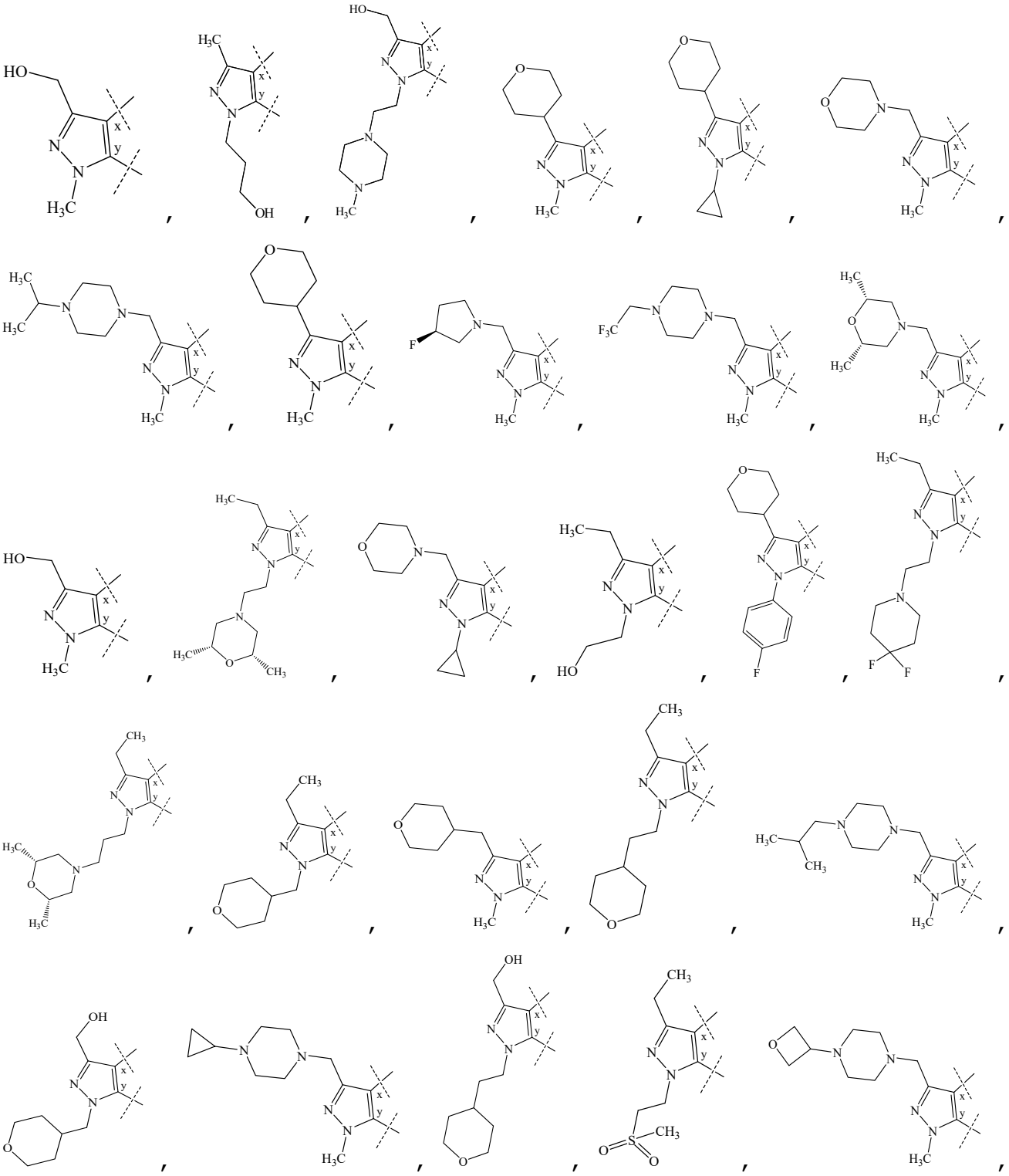
R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF3, OCF3,  ,  ,  ,  o 1*H*-imidazol-1-ilo;

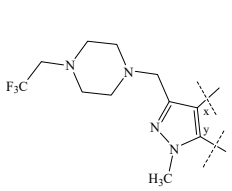
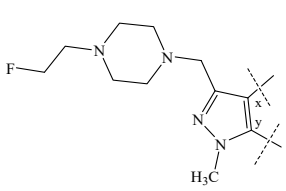
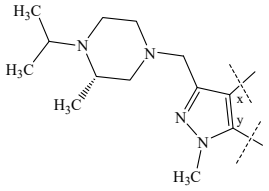
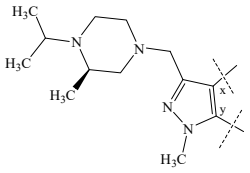
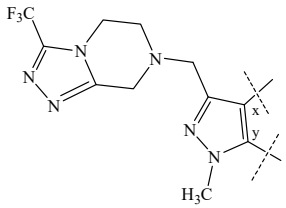
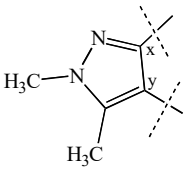
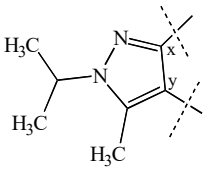
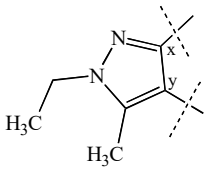
el anillo A es

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,







 ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  ; y

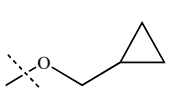
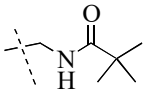
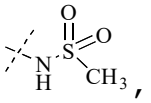
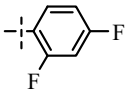
'n' es 0, 1, 2 o 3;

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la cual

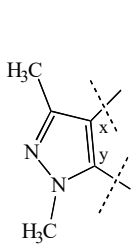
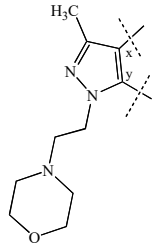
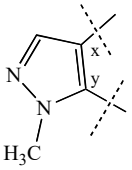
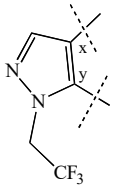
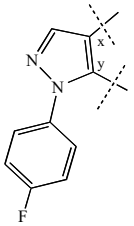
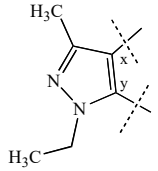
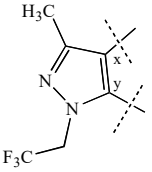
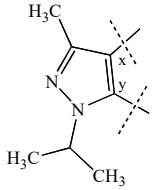
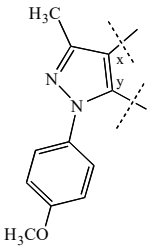
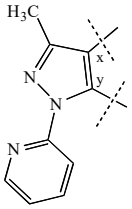
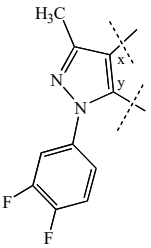
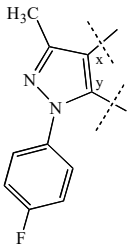
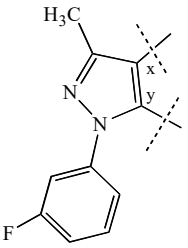
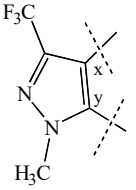
R es hidrógeno;

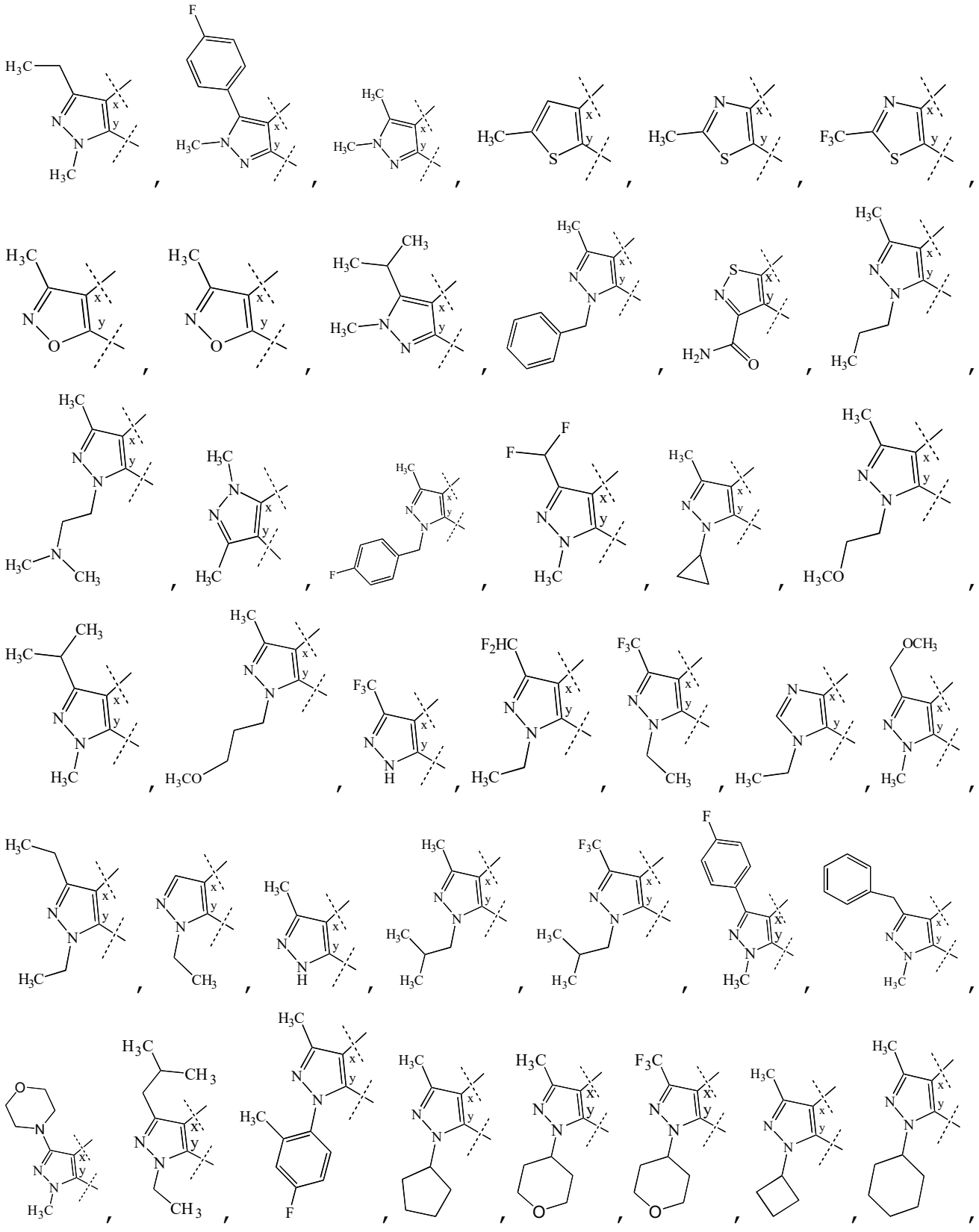
X es NH;

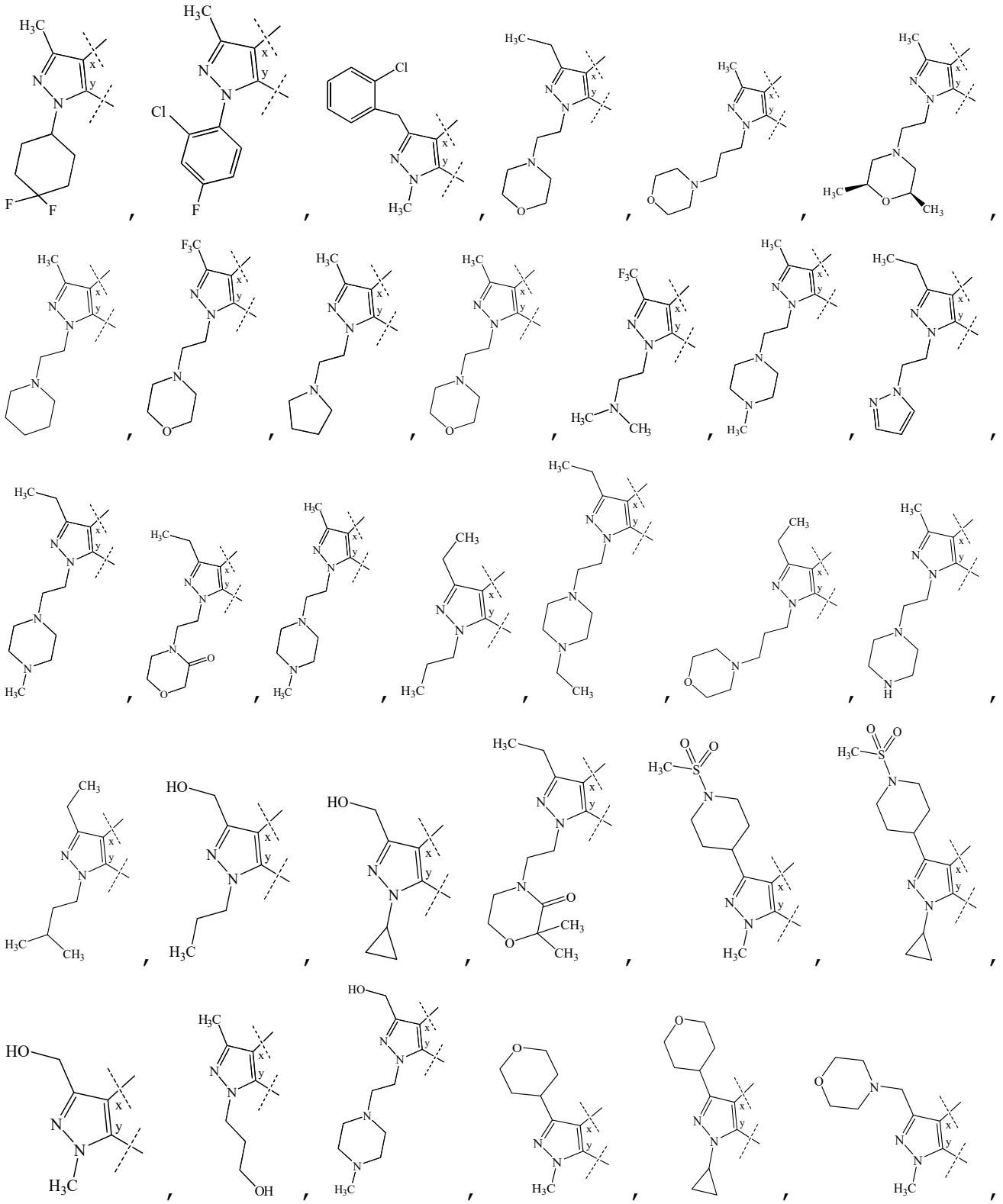
Z^1 es CH, Z^2 es CH, Z^3 es CH o N, Z^4 es CH y Z^5 es CH;

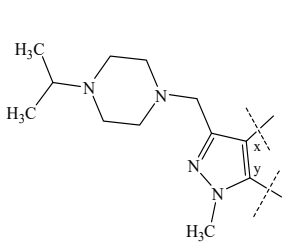
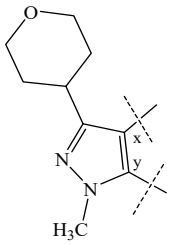
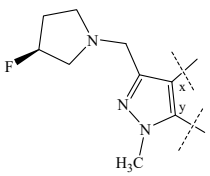
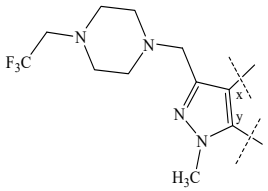
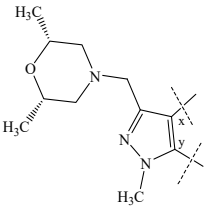
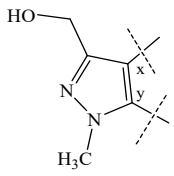
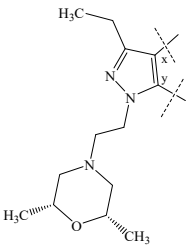
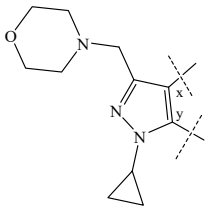
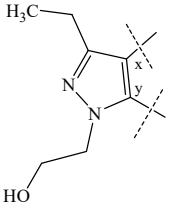
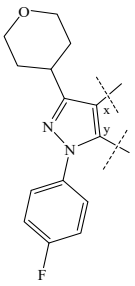
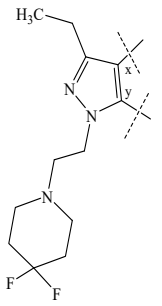
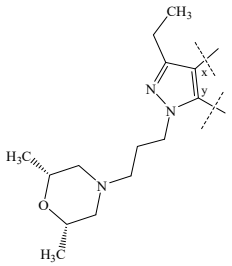
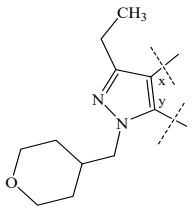
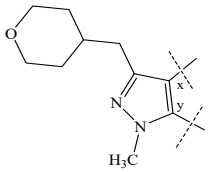
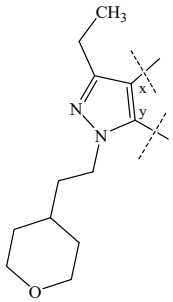
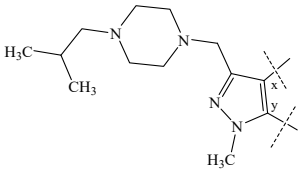
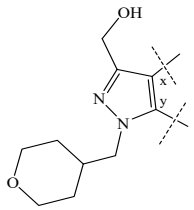
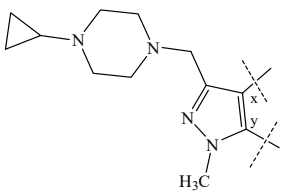
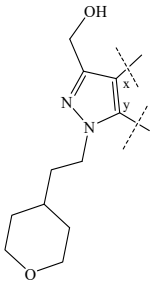
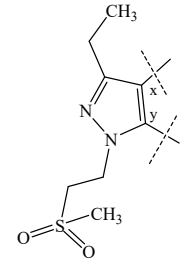
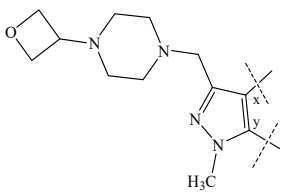
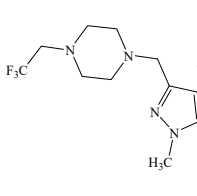
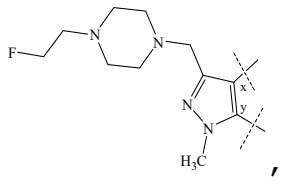
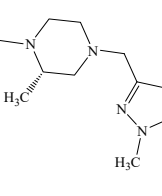
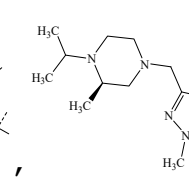
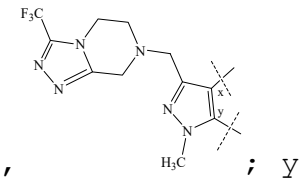
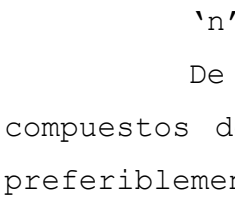
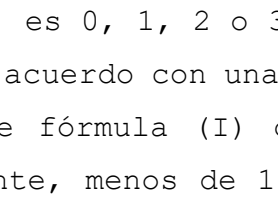
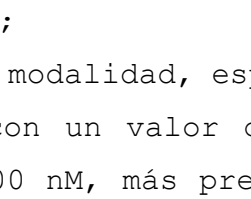
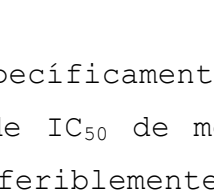
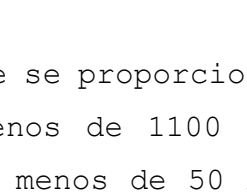
R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF3, OCF3,  ,  ,  ,  o 1***H***-imidazol-1-ilo;

el anillo A es

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,






,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

; y

'n' es 0, 1, 2 o 3;

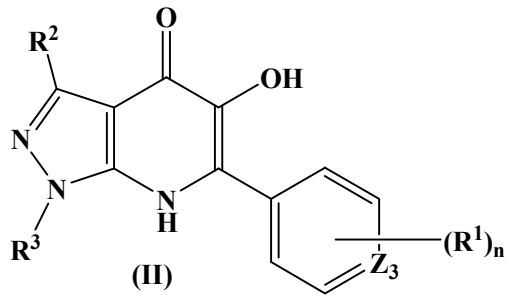
De acuerdo con una modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (I) con un valor de IC_{50} de menos de 1100 nM, preferiblemente, menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM,

con respecto a la actividad del inhibidor de la NADPH oxidasa.

Las modalidades adicionales relacionadas con los grupos X, R^1, R^2, R^3, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, el anillo A y n (y los grupos definidos en la presente) se describen después en relación con los compuestos de fórmula (II). Se entiende que estas modalidades no están limitadas al uso en conjunto con la fórmula (II), sino se aplican independiente e individualmente a los compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, en una modalidad descrita después, la invención específicamente proporciona compuestos de fórmula (II), en la cual X es NH y en consecuencia, también se proporciona un compuesto de fórmula (I) en la cual X es NH.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) la cual es una modalidad de un compuesto de fórmula (I).

Por consiguiente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II)



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde,

Z_3 es CH o N;

en cada caso, R^1 es independientemente seleccionado de halógeno, amino, hidroxilo, alquilo de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}, alcoxi de C_{1-8}alcoxi de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, haloalcoxi de C_{1-8}, $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH_2)_mNR^7S(O)_PR^8$, arilo de C_{6-14} y heteroarilo de 5 a 14 miembros; en donde el arilo de C_{6-14} es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno y alquilo de C_{1-8};

en cada caso, R^2 es independientemente seleccionado de

hidrógeno, alquilo de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, hidroxialquilo de C_{1-8}, $-(CH_2)_mNR^5C(O)NR^6$, $-(CH_2)_mOR^5$, heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8}; en donde el heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, cicloalquilo de C_{3-12} y heterociclilo de 3 a 15 miembros;

en cada caso, R^3 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, hidroxialquilo de C_{1-8}, $-(CH_2)_mOR^5$, $-(CH)_2N(R^5)_2$, $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$, cicloalquilo de C_{3-12}, heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14}, arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8}, heteroarilo de 5 a 14 miembros y heteroarilalquilo de C_{1-8} de 5 a 14 miembros; en donde el cicloalquilo de C_{3-12}, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, oxo, alquilo de C_{1-8} y alcoxi de C_{1-8};

en cada caso, R^5 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

en cada caso, R^6 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

en cada caso, R^7 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

en cada caso, R^8 es independientemente seleccionado de hidrógeno y alquilo de C_{1-8};

'm' es un número entero que varía desde 0 a 4, ambos inclusive;

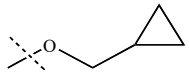
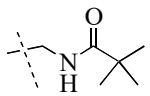
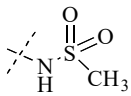
'n' es un número entero que varía desde 0 a 5, ambos inclusive; and

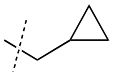
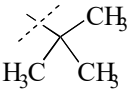
'p' es un número entero que varía desde 0 a 2, ambos inclusive.

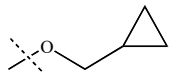
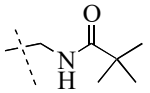
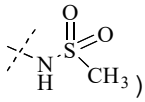
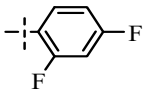
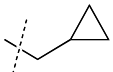
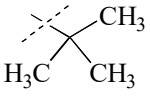
Los compuestos de fórmula (II) pueden involucrar una o más modalidades. Se entenderá que las modalidades a continuación son ilustrativas de la presente invención y no están destinadas a limitar las reivindicaciones a las modalidades específicas ejemplificadas. También se entenderá que las modalidades definidas en la presente se pueden usar independientemente o en conjunto con cualquier definición de cualquier otra modalidad definida en la presente. Por lo tanto, la invención contempla todas las combinaciones y permutaciones posibles de las diversas modalidades independientemente descritas. Por ejemplo, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) como se definió anteriormente en donde Z_3 es CH (de acuerdo con una modalidad definida a continuación), Z_3 es N (de acuerdo con otra modalidad definida a continuación). 'n' es 0, 1, 2 o 3 (de acuerdo con todavía otra modalidad definida a continuación).

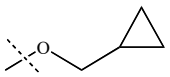
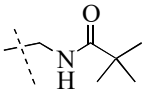
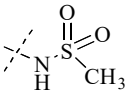
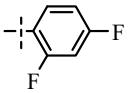
De acuerdo con una modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual Z_3 es CH.

De acuerdo con otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual Z_3 es N.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^1 es halógeno (por ejemplo F, Cl, o Br), amino (por ejemplo NH_2), hidroxilo (por ejemplo OH), alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo), alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo metoxi), alcoxi de C_{1-8}alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo $-OCH_2CH_2OCH_3$), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo CF3), haloalcoxi de C_{1-8} (por ejemplo OCF3), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo ), $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$ (por ejemplo ), $-(CH_2)_mNR^7S(O)_pR^8$ (por ejemplo ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo Cl, F o Br) y heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo 1*H*-imidazol-1-ilo). En esta modalidad, R^5 es

hidrógeno o cicloalquilo de C_{3-12}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo ), R^6 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo ), R^7 es hidrógeno, R^8 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo), 'p' es 2 y 'm' es 0 o 1.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^1 es halógeno (por ejemplo F, Cl, o Br), amino (por ejemplo NH_2), hidroxilo (por ejemplo OH), alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo), alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo metoxi), alcoxi de C_{1-8}alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo $-OCH_2CH_2OCH_3$), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo CF3), haloalcoxi de C_{1-8} (por ejemplo OCF3), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo ), $-(CH_2)_mNR^5C(O)R^6$ (por ejemplo ), $-(CH_2)_mNR^7S(O)_pR^8$ (por ejemplo ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo ) o heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo 1***H***-imidazol-1-ilo). En esta modalidad, R^5 es hidrógeno o  , R^6 es  , R^7 es hidrógeno, R^8 es metilo, 'p' es 2 y 'm' es 0 o 1.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF3, OCF3,  ,  ,  ,  o 1***H***-imidazol-1-ilo.

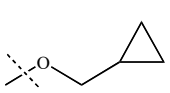
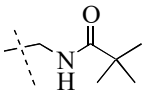
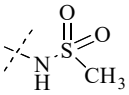
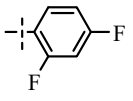
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual 'n' es 0, 1, 2 o 3.

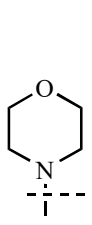
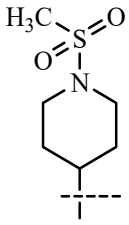
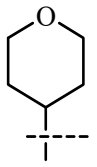
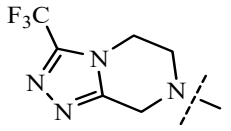
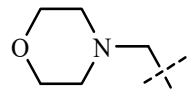
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual 'n' es 0.

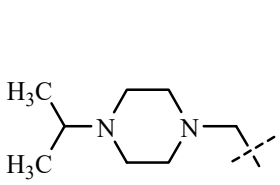
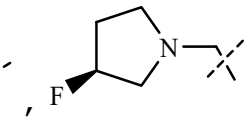
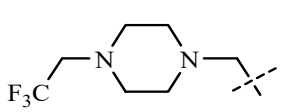
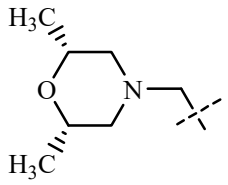
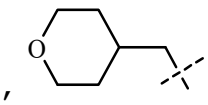
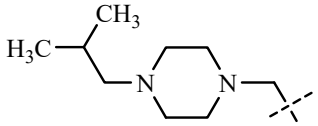
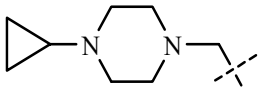
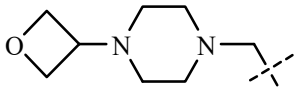
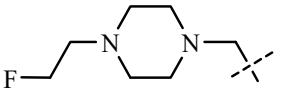
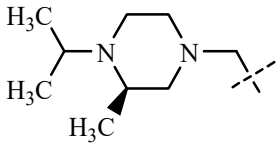
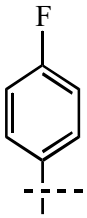
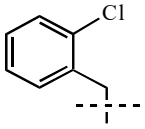
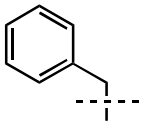
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual 'n' es 1.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual 'n' es 2.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual 'n' es 3.

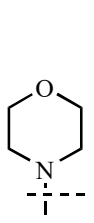
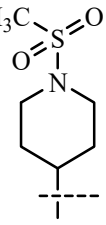
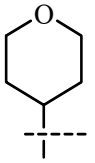
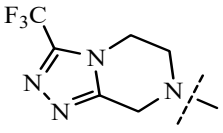
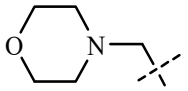
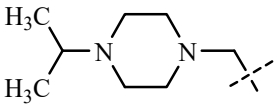
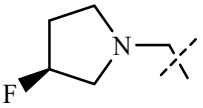
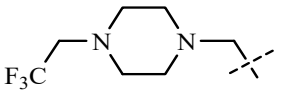
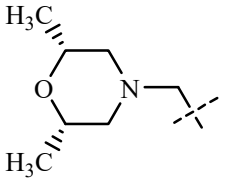
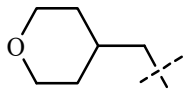
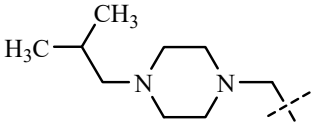
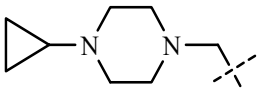
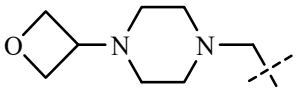
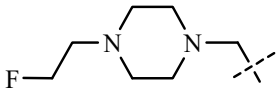
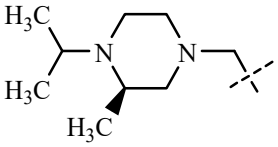
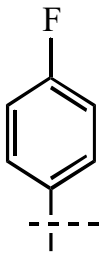
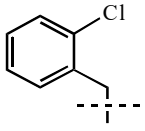
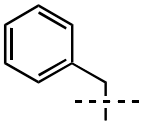
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF3, OCF3,  ,  ,  ,  o 1*H*-imidazol-1-ilo y 'n' es 0, 1, 2 o 3.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo o isobutilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2OH$), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2OCH_3$), $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ (por ejemplo $-C(O)NH_2$), heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  o ), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,

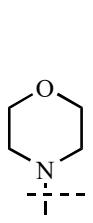
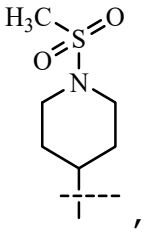
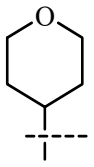
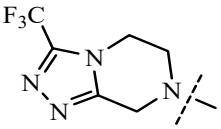
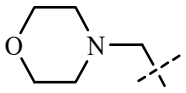
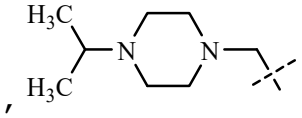
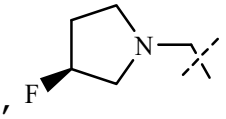
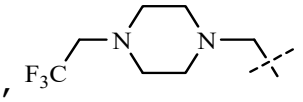
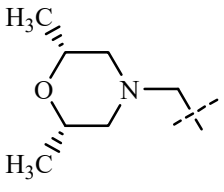
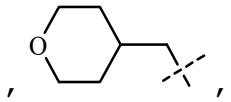
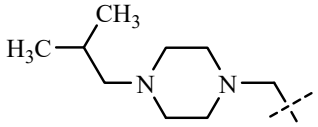
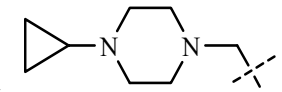
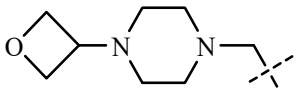
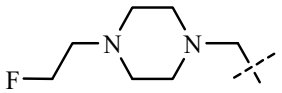
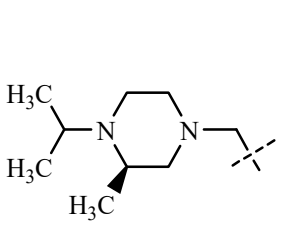
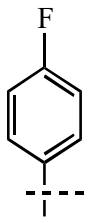
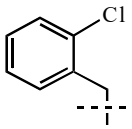
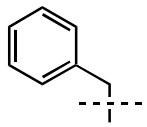














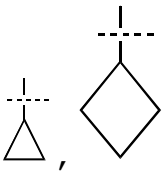
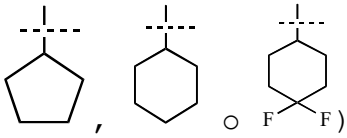
), arilo de C_{6-14} (por ejemplo) o arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo o); en donde el heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo Cl, F o Br), alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, 2-metilpropilo o prop-2-ilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluorometilo, trifluoroetilo o fluoroetilo), $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (por ejemplo $-S(O)_2CH_3$), cicloalquilo de C_{3-12} (por ejemplo ciclopropilo) y heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo oxatano). En esta modalidad, R^5 es hidrógeno o alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo); R^6 es hidrógeno; 'p' es 2 y 'm' es 0 o 1.

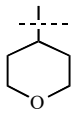
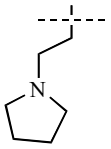
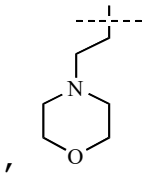
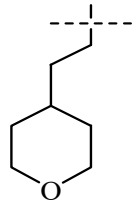
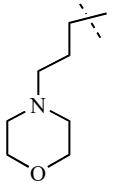
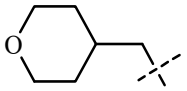
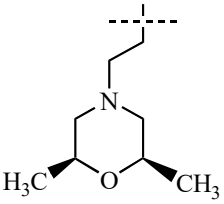
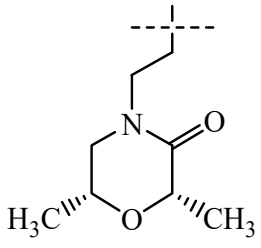
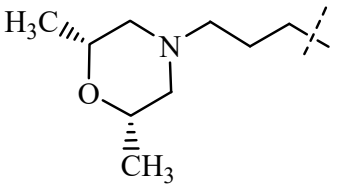
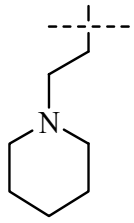
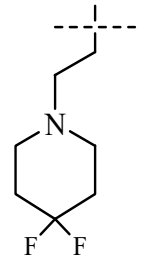
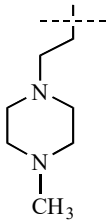
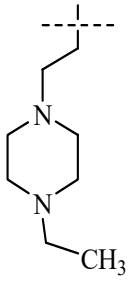
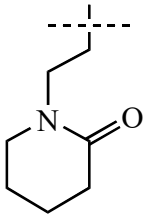
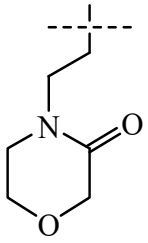
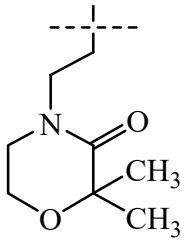
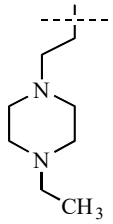
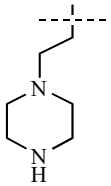
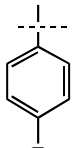
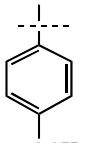
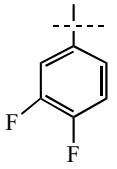
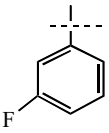
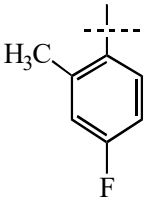
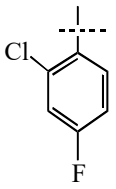
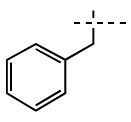
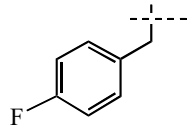
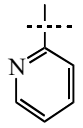
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo o isobutilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluorometilo o difluorometilo), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2OH$), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2OCH_3$), $-(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$ (por ejemplo $-C(O)NH_2$), heterociclilo de 3 a

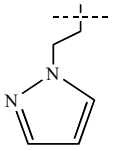
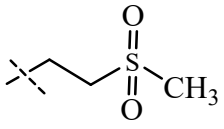
15 miembros (por ejemplo  ,  ,  o ), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo ) o arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo  o ); en donde el heterociclilo de 3 a 15 miembros, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, metilo, 2-metilpropilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, fluoroetilo, $-S(O)_2CH_3$, ciclopropilo y oxatano. En esta modalidad, R^5 es hidrógeno o metilo; R^6 es hidrógeno; 'p' es 2 y 'm' es 0 o 1.

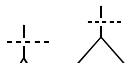
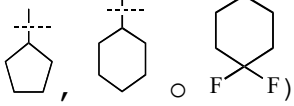
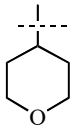
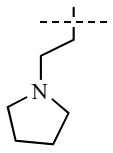
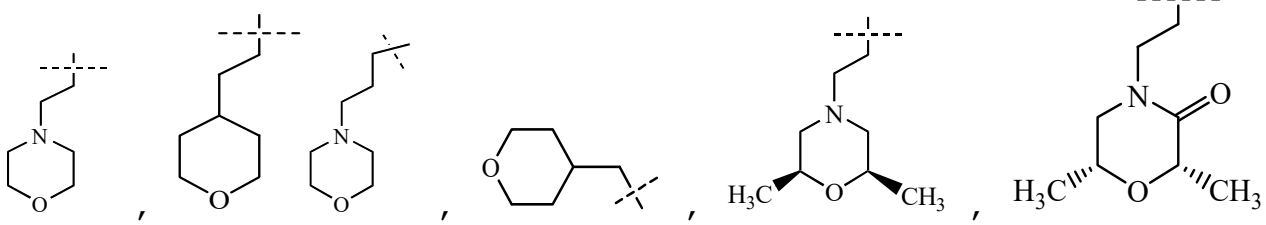
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, difluorometilo,

$-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)NH_2$),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o .

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluoroetilo), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$), $-(CH)_2N(R^5)_2$ (por ejemplo $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$), cicloalquilo de C_{3-12} (por ejemplo  , ), heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo

), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo  ,  ,  ,  ,  , ), arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo  o ), heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo ), heteroarilalquilo de C_{1-8} de 5 a 14 miembros (por ejemplo


) o $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (por ejemplo 
) en donde el cicloalquilo de C_{3-12}, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo Cl, F o Br), oxo (por ejemplo =O), alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo o etilo) y alcoxi de C_{1-8} (por ejemplo metoxi). En esta modalidad, R^5 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo); R^8 es alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo); m' es 2 o 3 y 'p' es 2.

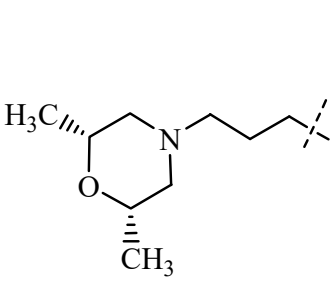
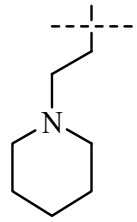
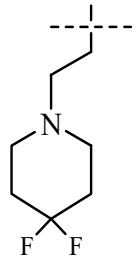
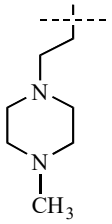
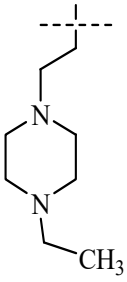
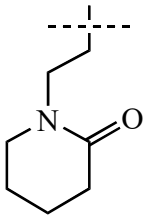
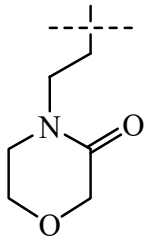
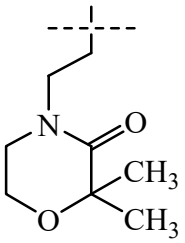
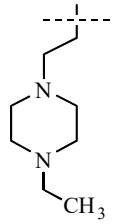
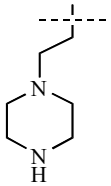
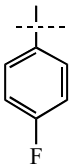
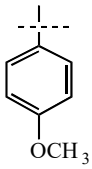
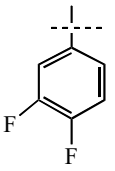
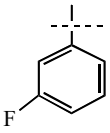
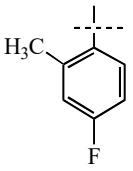
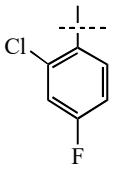
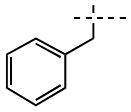
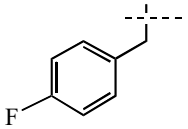
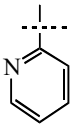
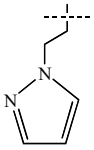
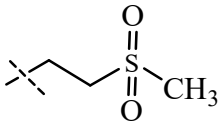
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^3 es hidrógeno, alquilo de C_{1-8} (por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo), haloalquilo de C_{1-8} (por ejemplo trifluoroetilo), $-(CH_2)_mOR^5$ (por ejemplo $-CH_2CH_2OCH_3$ o $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$), hidroxialquilo de C_{1-8} (por ejemplo $-CH_2CH_2OH$ o $-CH_2CH_2CH_2OH$), $-(CH)_2N(R^5)_2$ (por ejemplo $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$), cicloalquilo de C_{3-12} (por ejemplo 
, 
), heterociclilo de 3 a 15 miembros (por ejemplo 
), heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros (por ejemplo 
, 
,

,

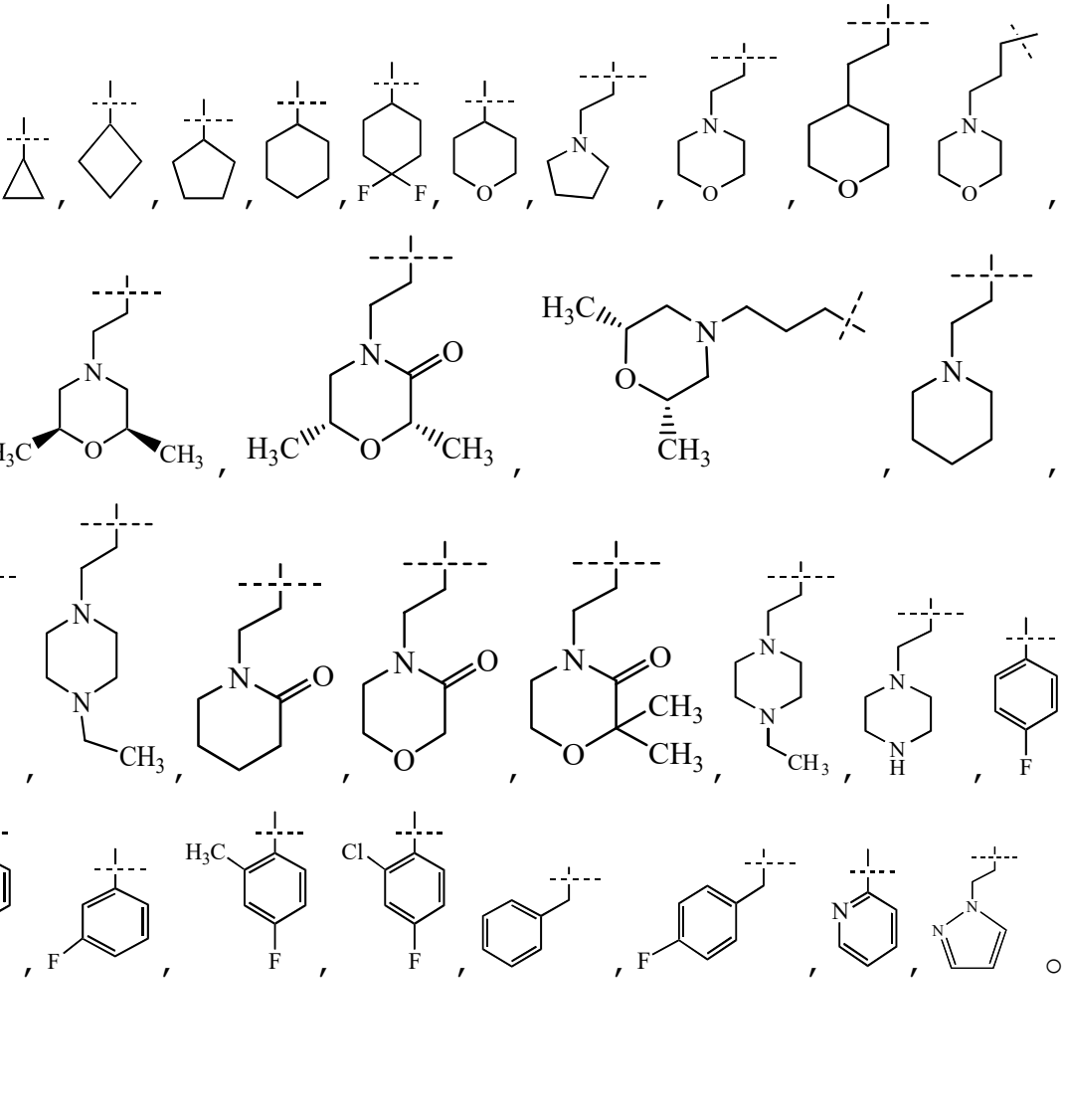
,

,

,

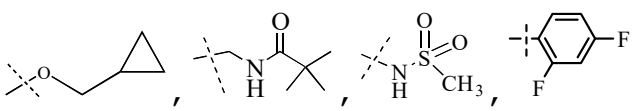
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o ), arilo de C_{6-14} (por ejemplo  ,  ,  ,  ,  o ), arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} (por ejemplo  o ), heteroarilo de 5 a 14 miembros (por ejemplo ), heteroarilalquilo de C_{1-8} de 5 a 14 miembros (por ejemplo ) o $-(CH_2)_mS(O)_pR^8$ (por ejemplo ) en donde el cicloalquilo de C_{3-12}, heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros, arilo de C_{6-14} y arilo de C_{6-14}alquilo de C_{1-8} son opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de Cl, F, =O, metilo, etilo y metoxi. En esta modalidad, R^5 es metilo; R^8 es metilo; m' es 2 o 3 y 'p' es 2.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual R^3 es hidrógeno,

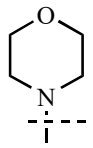
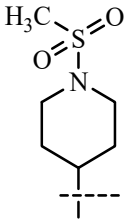
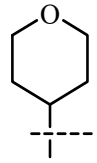
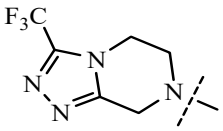
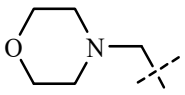
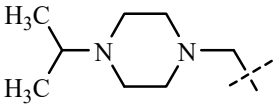
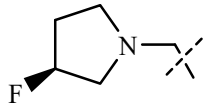
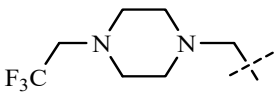
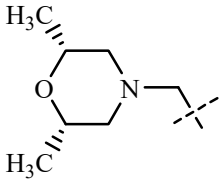
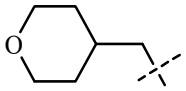
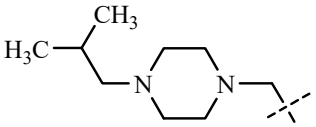
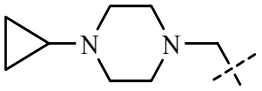
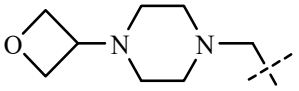
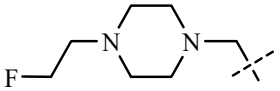
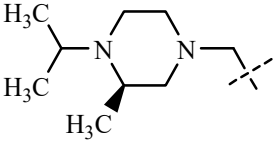
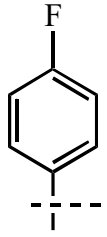
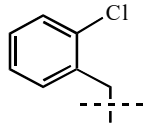
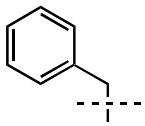
metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, trifluoroetilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, 

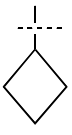
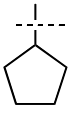
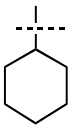
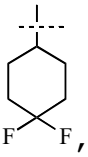
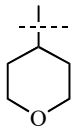
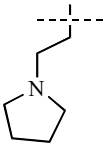
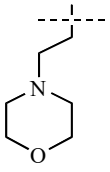
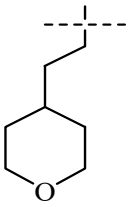
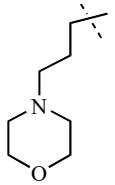
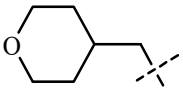
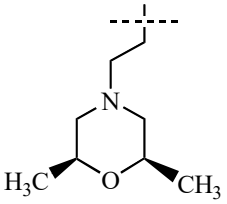
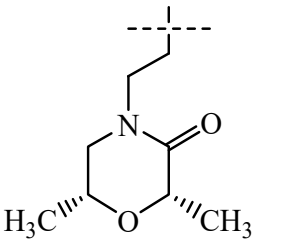
De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual

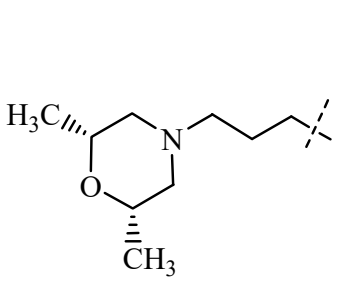
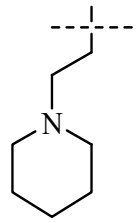
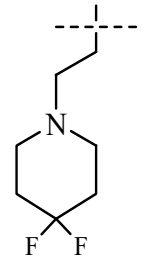
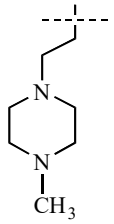
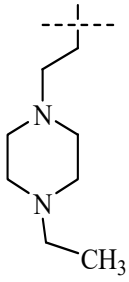
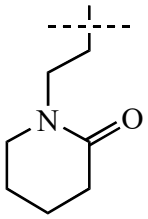
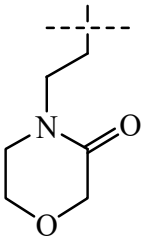
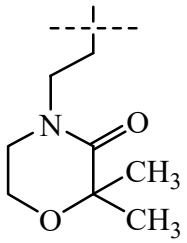
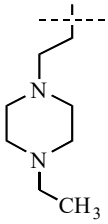
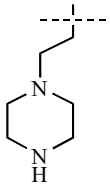
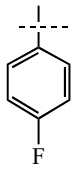
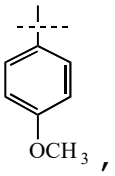
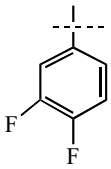
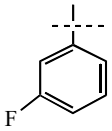
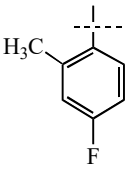
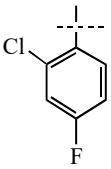
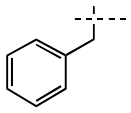
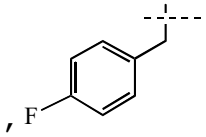
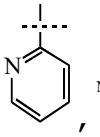
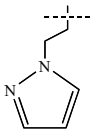
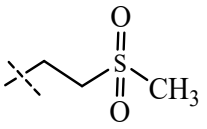
Z^3 es CH o N;

R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF3, OCF3,  o 1*H*-imidazol-1-ilo;

R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo,

trifluorometilo, difluorometilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)NH_2$),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

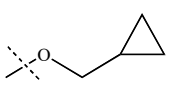
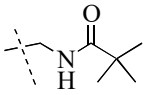
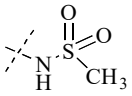
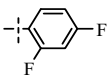
R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo o isopentilo, trifluoroetilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

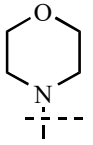
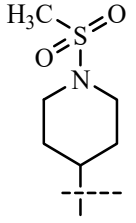
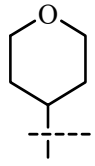
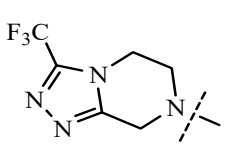
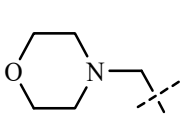
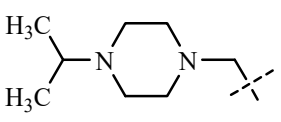
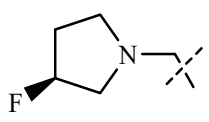
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  ; y

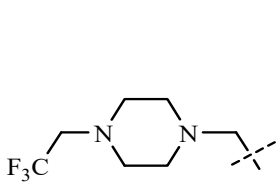
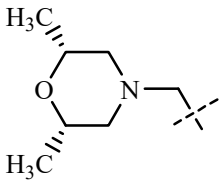
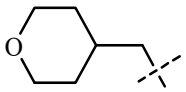
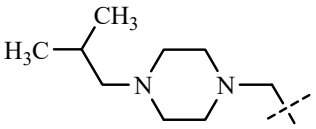
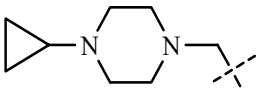
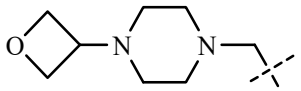
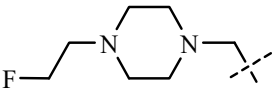
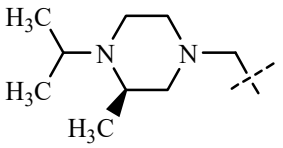
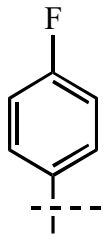
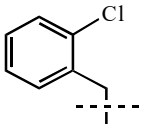
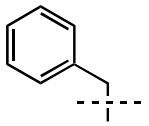
'n' es 0, 1, 2 o 3.

De acuerdo con todavía otra modalidad, específicamente se proporcionan compuestos de fórmula (II), en la cual

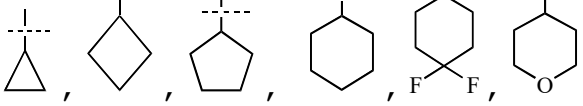
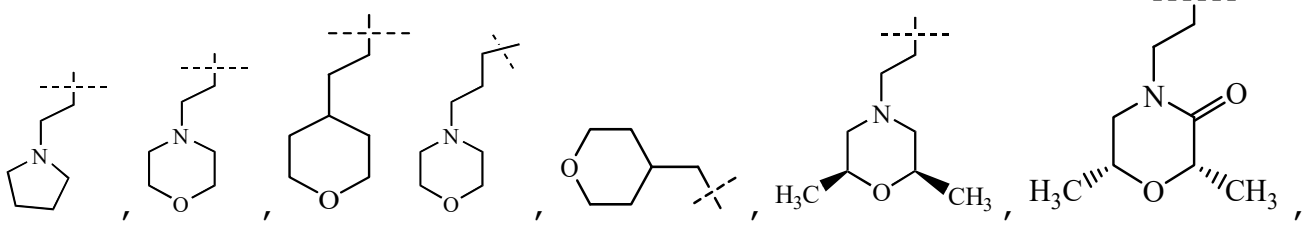
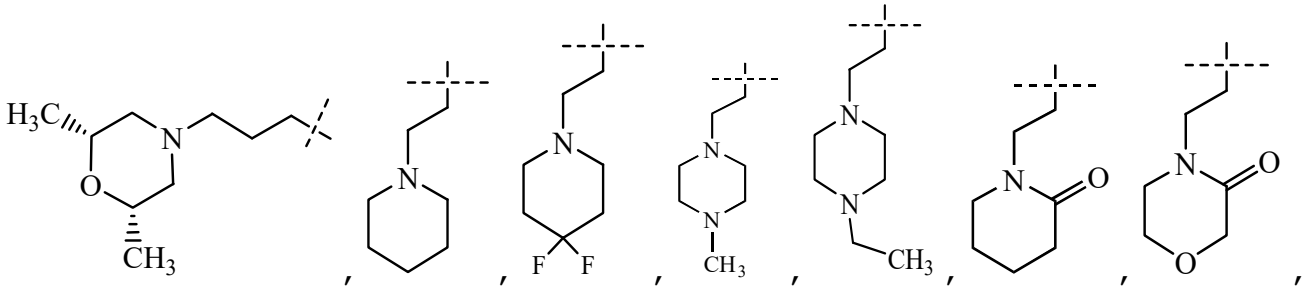
Z^3 es CH;

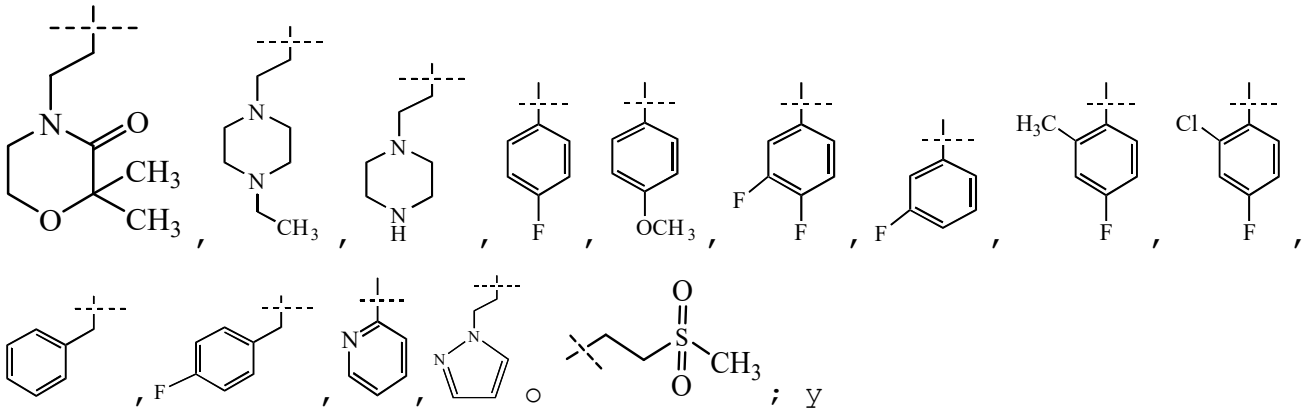
R^1 es F, Cl, NH_2, OH, metilo, metoxi, $-OCH_2CH_2OCH_3$, CF3, OCF3,  ,  ,  ,  o 1*H*-imidazol-1-ilo;

R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, trifluorometilo, difluorometilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)NH_2$),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, isopentilo, trifluoroetilo, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

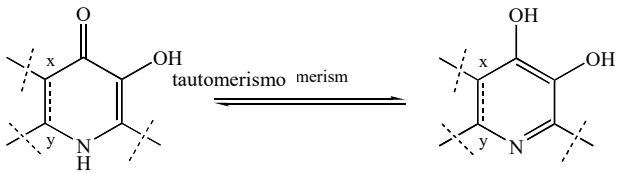


'n' es 1, 2 o 3.

De acuerdo con una modalidad, se proporcionan específicamente compuestos de fórmula (II) con un valor de IC_{50} de menos de 1100 nM, preferiblemente, menos de 100 nM, más preferiblemente menos de 50 nM, con respecto a la actividad inhibidora de la NADPH oxidasa.

Debe entenderse que las fórmulas (I) y (II) abarcan estructuralmente todos los isómeros geométricos, estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros, ***N***-óxidos y sales farmacéuticamente aceptables que se pueden contemplar a partir de la estructura química de los géneros descritos en la presente.

De acuerdo con una modalidad, los compuestos de fórmula (I) (en donde X es NH) o fórmula (II) (en donde X es NH), abarcan estructuralmente todas las formas tautómeras si tal tautómero existe en equilibrio o predominantemente en una forma. Tal forma tautomérica puede ser diferente o la misma cuando el compuesto está unido a la enzima NADPH oxidasa.



La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente

farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable). Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto descrito en la presente. Los compuestos descritos en la presente solicitud de patente pueden estar asociados con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un portador o un diluyente) o ser diluido por un portador, o encerrado dentro de un portador que puede estar en la forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles para inhibir la actividad de NADPH, que está relacionada con una variedad de estados de enfermedad.

La presente invención proporciona además un método para inhibir la NADPH oxidasa en un sujeto en necesidad del mismo administrando al sujeto uno o más compuestos descritos en la presente en una cantidad efectiva para causar la inhibición de NADPH.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor (fluoro), clorina (cloro), bromina (bromo) o yodina (yodo).

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en el esqueleto, que no contiene insaturación, que tiene desde uno a ocho átomos de carbono (es decir, alquilo de C_{1-8}), y que se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. "Alquilo de C_{1-6}" es un grupo alquilo que tiene desde 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, 2-metilpropilo (isobutilo), n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo) y 2,2-dimetilpropilo.

El término "alcoxi" denota un grupo alquilo unido por un enlace de oxígeno al resto de la molécula (es decir, alcoxi de C_{1-8}).

Los ejemplos representativos de tales grupos son - OCH_3 y -OC_2H_5.

El término “alcoxialcoxi” denota un grupo alcoxi unido a través de un enlace de oxígeno al resto de la molécula (es decir, alcoxi de C_{1-8}). El ejemplo de tal porción de alcoxialcoxi incluye, pero no se limita a, -OCH2-CH_2OCH_3 y -OCH2$CH_2OC_2H_5$.

El término “haloalquilo” se refiere a al menos un grupo halo (seleccionado de F, Cl, Br o I), enlazado a un grupo alquilo como se definió anteriormente (es decir, haloalquilo de C_{1-8}). Los ejemplos de tal porción de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, grupos trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometilo y fluorometilo.

El término “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno o más átomos de halógeno (es decir, haloxialcoxi de C_{1-8}). Los ejemplos de “haloalcoxi” incluyen, pero no se limitan a, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, pentacloroetoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi y 1-bromoetoxi.

El término “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente en donde uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono se reemplazan por grupos hidroxilo (es decir, hidroxialquilo de C_{1-8}). Los ejemplos de porción de hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a -CH_2OH, -C_2H_4OH y -$CH(OH)C_2H_4OH$.

El término “cicloalquilo” denota un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, por ejemplo cicloalquilo de C_{3-12}, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero no se limitan a, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo.

El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un radical que contiene anillo cíclico que tiene 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono unidos directamente a un grupo alquilo, por ejemplo,

cicloalquilo de C_{3-8}alquilo de C_{1-8}. El grupo cicloalquilalquilo se puede unir a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de tales grupos incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene 6 a 14 átomos de carbono (es decir, arilo de C_{6-14}), que incluye sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaptilo, indanilo y bifenilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente directamente unido a un grupo alquilo como se definió anteriormente, es decir, arilo deC_{6-14}alquilo de C_{1-8}, tal como -$CH_2C_6H_5$ y -$C_2H_4C_6H_5$.

El término "heterociclilo" o "anillo heterocíclico", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros no aromático sustituido o no sustituido que consiste en átomos de carbono y desde uno a cinco heteroátomos seleccionados de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. El radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionado, puenteado o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico se pueden oxidar opcionalmente a varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; también, a menos que se restringa de otra manera por la definición, el anillo heterocíclico o heterociclilo pueden contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos. Los ejemplos de tales radicales de anillo heterocíclico incluyen, pero no se limitan a azepinilo, azetidinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, cromanilo, dioxolanilo, dioxafosfolanilo, decahidroisoquinolilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, isocromanilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxadiazolilo,

2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisquinolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo y tiamorfolinil sulfona. El radical de anillo heterocíclico se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico directamente unido a un grupo alquilo (es decir, heterociclilalquilo de C_{1-8}). El radical heterociclilalquilo se puede unir a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heteroarilo", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un radical de anillo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros sustituido o no sustituido con uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, O o S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico. El radical de anillo de heteroarilo se puede unir a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de tales radicales de anillo de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzopiranilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indazolilo, indolizinilo, acridinilo, fenazinilo y ftalazinilo.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo de heteroarilo directamente unido a un grupo alquilo (es decir heterarilalquilo de C_{1-8}). El radical heteroarilalquilo se puede unir a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales preparadas a partir de bases o ácidos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina de amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato, difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato. Los ejemplos de sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, mangamoso, potasio, sodio y zinc.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (b) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; o (c) aliviar la

enfermedad, es decir, causar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente humanos) y otros animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas, incluyendo gatos y perros) y animales no domésticos (tales como de vida silvestre).

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar tal tratamiento. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, enfermedad y su gravedad y la edad, peso, estado físico y capacidad de respuesta del sujeto a ser tratado.

El compuesto descrito en la presente solicitud de patente puede formar sales. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de esta solicitud de patente incluyen sales derivadas de sales de bases inorgánicas, sales de bases orgánicas, sales de bases quirales, sales de aminoácidos naturales y sales de aminoácidos no naturales.

Ciertos compuestos de la presente solicitud de patente son capaces de existir en formas estereoisoméricas (por ejemplo, diastereómeros y enantiómeros). Con respecto a los compuestos generales descritos por la fórmula general (I), la presente solicitud de patente se extiende a estas formas estereoisoméricas y mezclas de las mismas. En la medida que la técnica anterior enseña la síntesis o separación de estereoisómeros particulares, las diferentes formas estereoisoméricas de la presente solicitud de patente se pueden separar entre sí por el método conocido en la técnica, o se puede obtener un isómero dado por síntesis estereoespecífica o asimétrica. También se contemplan formas tautoméricas y mezclas de compuestos descritos en la presente. También debe entenderse que los compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas (tales como hidratos) así como formas no solvatadas,

y que la invención abarca todas esas formas.

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administran típicamente en la forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones se pueden preparar usando procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto de la invención. La composición farmacéutica de la presente solicitud de patente comprende uno o más compuestos descritos en la presente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Típicamente, los excipientes farmacéuticamente aceptables están aprobados por las autoridades regulatorias o generalmente se consideran seguros para uso en humanos o en animales. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, portadores, diluyentes, deslizantes y lubricantes, conservadores, agentes amortiguadores, agentes quelantes, polímeros, agentes gelificantes, agentes viscosificantes, solventes y similares.

Los ejemplos de portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de cacahuate, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico, éteres de alquilo inferior de celulosa, ácido silícico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno.

La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes auxiliares, agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes conservadores, amortiguadores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de los anteriores.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, tabletas, soluciones,

suspensiones, inyectables o productos para aplicación tópica. Además, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular para proporcionar el perfil de liberación deseado.

La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, se puede realizar usando cualquiera de las rutas de administración aceptadas de composiciones farmacéuticas. La ruta de administración puede ser cualquier ruta que transporta efectivamente el compuesto activo de la solicitud de patente al sitio de acción apropiado o deseado. Las rutas de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, oral, nasal, bucal, dérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular o tópica.

Las formulaciones orales sólidas incluyen, pero no se limitan a, tabletas, cápsulas (gelatina blanda o dura), grageas (que contienen el ingrediente activo en forma de polvo o gránulos), pastillas y grageas.

Las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan a, jarabes, emulsiones y líquidos inyectables estériles, tales como suspensiones o soluciones.

Las formas de dosificación tópica de los compuestos incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, polvos, soluciones, gotas para los ojos u oídos, apósitos impregnados y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservadores, solventes para ayudar a la penetración del fármaco.

Las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud de patente se pueden preparar por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en ***Remington: The Science and Practice of Pharmacy,*** 20th Ed, 2003 (Lippincott Williams & Wilkins).

Las dosis adecuadas de los compuestos para uso en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en la presente se pueden determinar por los expertos en la técnica relevante. Las dosis

terapéuticas generalmente se identifican a través de un estudio de variación de dosis en humanos basado en la evidencia preliminar derivada de los estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin causar efectos secundarios no deseados. El modo de administración, formas de dosificación y excipientes farmacéuticos adecuados también pueden ser bien usados y ajustados por los expertos en la técnica. Todos los cambios y modificaciones están previstos dentro del alcance de la presente solicitud de patente.

Métodos de Tratamiento

Los compuestos de la presente solicitud de patente inhiben la actividad de la NADPH oxidasa (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa), es decir, previenen o suprimen la acción de la NADPH oxidasa y/o provocan el efecto modulador de la NADPH oxidasa, reduciendo así la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades y trastornos mediados por ROS derivadas de la NADPH oxidasa.

Por lo tanto, se espera que los compuestos de la presente solicitud de patente sean útiles en el tratamiento del dolor, trastornos inflamatorios, trastornos óseos, enfermedades autoinmunes, trastornos cardiovasculares, trastornos endocrinos, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, trastornos endocrinos, enfermedades que afectan el ojo y/o la lente y/o afecciones que afectan el oído interno, enfermedades hepáticas, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, afecciones dependientes de la angiogénesis, así como infecciones pulmonares, lesión pulmonar aguda,

hipertensión arterial pulmonar, trastornos pulmonares obstructivos, enfermedad pulmonar fibrótica y cáncer.

El término "dolor" incluye, pero no se limita a, dolor nociceptivo, dolor dental, dolor cardíaco surgido de un miocardio isquémico, dolor debido a migraña, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postoperatorio, dolor debido a neuralgia (por ejemplo, neuralgia posherpética o neuralgia trigeminal), dolor debido a neuropatía diabética, dolor lumbar y de cuello, dismenorrea, cefalea, migraña (tratamiento agudo y profiláctico), dolor de muelas, esguinces y distensiones, síndromes de dolor musculoesquelético agudo, subagudo y crónico tales como bursitis, quemaduras, lesiones, dolor después de procedimientos quirúrgicos (dolor postoperatorio) y dental, así como el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico, dolor por cáncer y afecciones por dolor inflamatorio tales como miositis, sinovitis, gota aguda y espondilitis anquilosante y artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y osteoartritis).

El término "trastorno inflamatorio" incluye, pero no se limita a, enfermedad inflamatoria intestinal, sepsis, choque séptico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, pancreatitis, choque inducido por trauma, asma, asma bronquial, rinitis alérgica, artritis reumatoide, artritis reumatoide crónica, arteriosclerosis, hemorragia intracerebral, infarto cerebral, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, psoriasis, fibrosis quística, fibrosis hepática, apoplejía, bronquitis aguda, bronquitis crónica, bronquiolitis aguda, bronquiolitis crónica, osteoartritis, gota, mielitis, espondilitis anquilosante, síndrome de Reuter, artritis psoriásica, espondiloartritis, artritis juvenil o espondilitis anquilosante juvenil, artritis reactiva, artritis infecciosa o artritis después de la infección, artritis gonocócica, artritis sifilítica, enfermedad de Lyme, artritis inducida por "síndrome de angiitis", poliarteritis nodosa, angiitis anafiláctica, granulomatosis de Luegenec, polimialgia

reumatoide, reumatismo por células articulares, artritis por deposición de cristales de calcio, seudogota, reumatismo no artrítico, bursitis, tendosinovitis, inflamación del epicóndilo (codo de tenista), síndrome del túnel carpiano, trastornos por uso repetitivo (mecanografía), forma mixta de artritis, artropatía neuropática, artritis hemorrágica, peliosis vascular, osteoartropatía hipertrófica, reticulohistiocitosis multicéntrica, artritis inducida por enfermedades específicas, pigmentación de la sangre, enfermedad de células falciformes y otra anormalidad de la hemoglobina, hiperlipoproteinemia, disgammaglobulinemia, hiperparatiroidismo, acromegalia, fiebre mediterránea familiar, enfermedad de Bechet, enfermedad autoinmune sistémica eritematosa, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn o enfermedades como policondritis recidivante o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (IBD).

Los expertos en la técnica entenderán que el término "enfermedades autoinmunes" se refiere a una afección que ocurre cuando el sistema inmune ataca y destruye por error el tejido corporal sano. Un trastorno autoinmune puede dar como resultado la destrucción de uno o más tipos de tejido corporal, crecimiento anormal de un órgano y cambios en la función del órgano. Un trastorno autoinmune puede afectar uno o más tipos de órganos o tejidos que incluyen, pero no se limitan a, vasos sanguíneos, tejidos conectivos, glándulas endocrinas tales como la tiroides o páncreas, articulaciones, músculos, glóbulos rojos y piel. Los ejemplos de trastornos autoinmunes (o relacionados con el sistema autoinmune) incluyen esclerosis múltiple, artritis, esclerodermia, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, trastorno gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, colitis, colitis ulcerosa, síndrome de Sjorgen, dermatitis atópica, neuritis óptica, trastorno respiratorio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, diabetes tipo I, neuromielitis óptica, miastenia grave, uveítis,

síndrome de Guillain-Barré, artritis psoriásica, enfermedad de Graves, alergia, osteoartritis, enfermedad de Kawasaki, leishmaniasis mucosal, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso, miastenia grave, artritis reactiva, enfermedad celíaca - esprúe (enteropatía sensible al gluten), enfermedad de Graves, timopoyesis y lupus.

El término "trastorno óseo" incluye, pero no se limita a, osteoporosis, osteosclerosis, periodontitis e hiperparatiroidismo.

El término "trastorno cardiovascular" comprende aterosclerosis, especialmente enfermedades o trastornos asociados con la disfunción endotelial incluyendo, pero no limitado a, hipertensión, complicaciones cardiovasculares de diabetes tipo I o tipo II, hiperplasia intimal, enfermedad cardiaca coronaria, vasoespasmo cerebral, coronario o arterial, disfunción endotelial, insuficiencia cardíaca, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía periférica, reestenosis, trauma causado por una endoprótesis cardiovascular, apoplejía, ataque isquémico, complicaciones vasculares tales como después del trasplante de órganos, infarto de miocardio, hipertensión, formación de placas ateroscleróticas, agregación de plaquetas, angina de pecho, aneurisma, disección aórtica, cardiopatía isquémica, hipertrofia cardíaca, embolia pulmonar, eventos trombóticos incluyendo trombosis venosa profunda, lesiones causadas después de la isquemia por restauración del flujo sanguíneo o suministro de oxígeno como en el trasplante de órganos, cirugía a corazón abierto, angioplastia, choque hemorrágico, angioplastia de órganos isquémicos incluyendo corazón, cerebro, hígado, riñón, retina e intestino.

El término "trastorno respiratorio" incluye, pero no se limita a, asma, tos, asma bronquial, bronquitis, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, fibrosis quística, infección viral pulmonar (influenza), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar

idiopática, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) y exacerbación de la COPD.

El "trastorno alérgico" incluye, pero no se limita a, tos, fiebre del heno y asma. El "trastorno del metabolismo" incluye, pero no se limita a, obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo II. El "trastorno de la piel" incluye, pero no se limita a, psoriasis, eczema, dermatitis, cicatrización de heridas y formación de cicatrices.

El "trastorno neurodegenerativo" comprende una enfermedad o un estado caracterizado por una degeneración o alteración del sistema nervioso central (CNS), especialmente al nivel de las neuronas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia y distrofia muscular. Además, comprende estados neuro-inflamatorios y desmielinizantes o enfermedades tales como leucoencefalopatías y leucodistrofias. El término "desmielinizante" se refiere a un estado o una enfermedad del CNS que comprende la degradación de la mielina alrededor de los axones. En el contexto de la invención, el término enfermedad desmielinizante está destinado a comprender afecciones que comprenden un proceso que desmieliniza células tales como esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), mielopatías, cualquier afección neuroinflamatoria que involucra leucocitos autorreactivos dentro del CNS, trastorno metabólico congénito, una neuropatía con mielinización anormal, desmielinización inducida por fármacos, desmielinización inducida por radiación, una condición desmielinizante hereditaria, una condición desmielinizante inducida por priones, desmielinización inducida por encefalitis o una lesión de la médula espinal. Preferiblemente, la condición es esclerosis múltiple.

La "enfermedad renal" incluye, pero no se limita a, nefropatía diabética, insuficiencia renal, glomerulonefritis, nefrotoxicidad de aminoglucósidos y compuestos de platino y vejiga hiperactiva. En una modalidad particular, el término de acuerdo con la invención incluye

enfermedades o trastornos renales crónicos. El "trastorno de reproducción" incluye, pero no se limita a, disfunción eréctil, trastornos de fertilidad, hipertrofia prostática e hipertrofia prostática benigna.

La "enfermedad que afecta el ojo y/o el cristalino" incluye, pero no se limita a, catarata que incluye catarata diabética, reopacificación del cristalino después de la cirugía de catarata, diabetes y otras formas de retinopatía. Las "condiciones que afectan el oído interno" incluyen presbiacusia, tinnitus, enfermedad de Meniere y otros problemas de equilibrio, utriculolitiasis, migraña vestibular y pérdida auditiva inducida por ruido y pérdida auditiva inducida por fármacos (ototoxicidad).

El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, carcinoma (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, sarcoma de endotelio, linfangiosarcoma, linfangioendotelioma, periosteoma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer de páncreas, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer renal, carcinoma prostático, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales o carcinoma hepatocelular.

El término "enfermedades del hígado" incluye, pero sin limitarse a, hepatitis, fibrosis hepática, enfermedad hepática alcohólica, enfermedad del hígado graso, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), cirrosis biliar primaria o cirrosis.

Los compuestos de la presente solicitud son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por ROS derivados de

NADPH oxidasas.

Los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del dolor, trastornos inflamatorios, trastornos óseos, trastornos cardiovasculares, trastornos endocrinos, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, trastornos neuroinflamatorios y/o neurodegenerativos, enfermedades renales, trastornos de la reproducción, trastornos endocrinos, enfermedades que afectan el ojo y/o el cristalino y/o condiciones que afectan el oído interno, enfermedades hepáticas, cánceres, trastornos alérgicos, traumatismos, choque séptico, hemorrágico y anafiláctico, enfermedades o trastornos del sistema gastrointestinal, angiogénesis, afecciones dependientes de la angiogénesis, así como también infecciones pulmonares, lesión pulmonar aguda, hipertensión arterial pulmonar, trastornos obstructivos pulmonares, enfermedades fibróticas, enfermedad pulmonar fibrótica y cáncer.

En una modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del dolor, particularmente, dolor nociceptivo, dolor dental, dolor cardíaco que surge de un miocardio isquémico, dolor debido a migraña, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor postquirúrgico, dolor debido a neuralgia (por ejemplo, neuralgia posherpética o neuralgia del trigémino), dolor debido a neuropatía diabética, dolor dental, dolor de espalda y cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, migraña (tratamiento agudo y profiláctico), dolor de muelas, esguinces y cepas, síndromes de dolor musculoesquelético agudo, subagudo y crónico, tal como bursitis, quemaduras, lesiones, dolor después de procedimientos quirúrgicos (dolor postoperatorio) y dentales, así como también el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico, dolor por cáncer y afecciones de dolor inflamatorio como la miositis, sinovitis, gota aguda y espondilitis anquilosante y artritis (incluyendo artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil y osteoartritis).

En otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del dolor, trastornos inflamatorios, enfermedades autoinmunes, trastornos cardiovasculares, trastornos respiratorios, trastornos del metabolismo, trastornos de la piel, enfermedades renales, enfermedades hepáticas o trastornos alérgicos.

En otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del dolor o la inflamación.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del dolor.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del dolor crónico, dolor agudo o dolor neuropático.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de afecciones de dolor inflamatorio.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de trastornos inflamatorios.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del trastorno metabólico.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de diabetes.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de diabetes Tipo II.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del trastorno respiratorio.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de fibrosis quística,

tos, asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) o exacerbación de COPD.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la fibrosis quística o fibrosis pulmonar idiopática.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de trastornos alérgicos.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de asma.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la tos.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la esclerodermia.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del trastorno renal.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la nefropatía diabética.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del dolor debido a la nefropatía diabética.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del trastorno óseo.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente

solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la osteoporosis.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones tales como dolor, diabetes, osteoporosis, fibrosis quística, asma, tos, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, exacerbación de COPD, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de próstata, enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria o cirrosis.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de fibrosis quística, tos, asma, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas o exacerbación de COPD.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis biliar primaria o cirrosis.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de la cirrosis biliar primaria.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento de cirrosis.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de mama o cáncer de próstata.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente

solicitud de patente son útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del cáncer de mama.

En todavía otra modalidad, los compuestos de la presente solicitud de patente son útiles en el tratamiento del cáncer de próstata.

La presente solicitud de patente se refiere al uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades mediadas por ROS derivadas de NADPH oxidasas.

Los compuestos de la presente solicitud de patente están indicados tanto en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de las afecciones mencionadas anteriormente. Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0.05 mg/kg a 100 mg/kg.

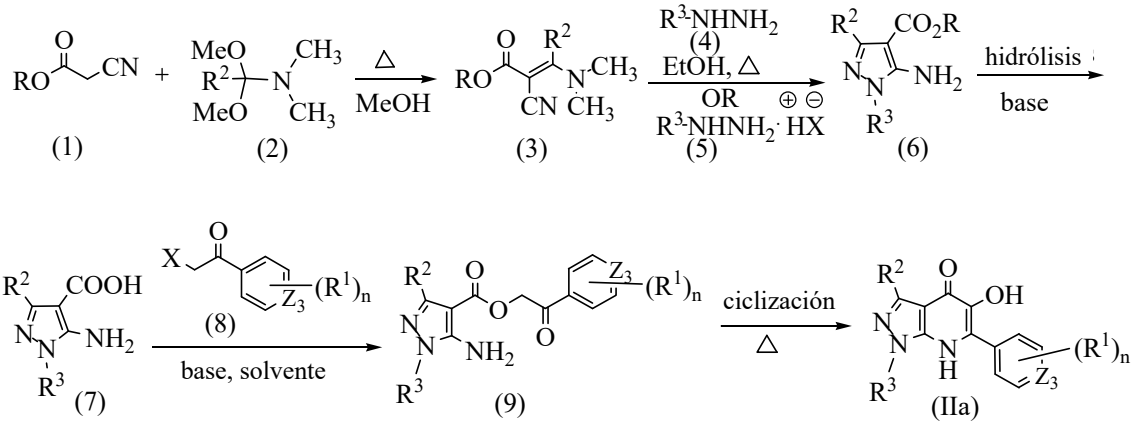
Métodos Generales de Preparación

Los compuestos descritos en la presente, incluidos los compuestos de la fórmula general (I), (II) y ejemplos específicos se preparan usando técnicas conocidas por un experto en la materia a través de las secuencias de reacción representadas en los esquemas 1-20, así como también por otros métodos. Además, en los siguientes esquemas sintéticos, donde se mencionan ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, solventes, etc. específicos, se entiende que se pueden usar o estar incluidos otros ácidos, bases, reactivos, agentes de acoplamiento, etc., adecuados, dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos obtenidos por el uso de las secuencias de

reacción generales pueden ser de pureza insuficiente. Estos compuestos pueden purificarse utilizando cualquiera de los métodos para la purificación de compuestos orgánicos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, cristalización o cromatografía en columna de gel de sílice o de alúmina utilizando diferentes solventes en proporciones adecuadas.

Un procedimiento general para la síntesis de pirazolo[3,4-*b*]piridinona de la fórmula general (IIa) [en donde Z_3, R, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (II)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 1.

Esquema de Reacción de Síntesis 1



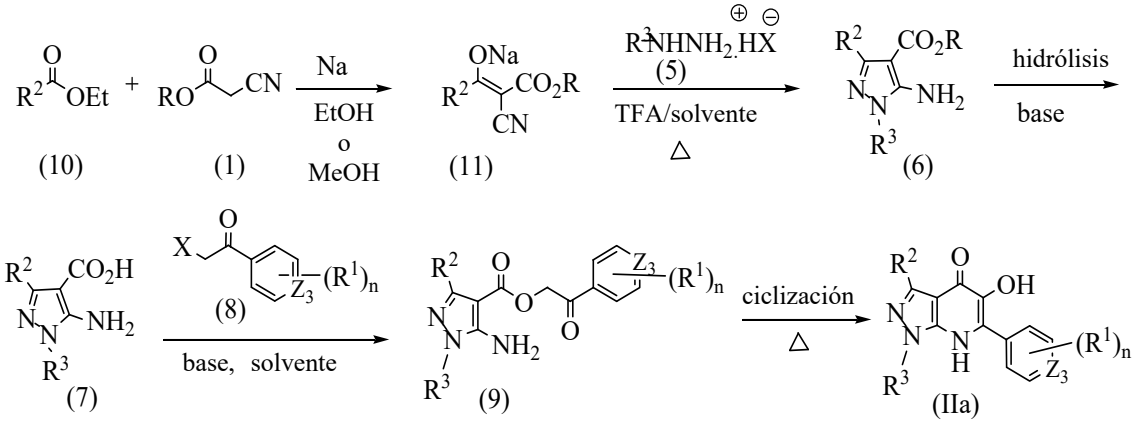
La reacción del cianoacetato de alquilo de la fórmula (1) con un acetal apropiado de la fórmula (2) en un solvente adecuado a temperatura elevada proporciona la enamina correspondiente de la fórmula (3). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede seleccionarse de etanol, metanol y DMF. En una modalidad, el compuesto acetal apropiado de fórmula (2) puede seleccionarse entre *N,N'*-dimetilformamida dimetilacetal y *N,N'*-dimetil acetamida dimetilacetal. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo a temperatura

elevada. En una modalidad, la temperatura elevada puede estar en el intervalo de 50°C a 150°C. La ciclización intermolecular de la enamina de fórmula (3) con hidrazina adecuadamente sustituida de la fórmula (4) en un solvente adecuado proporciona éster de amino pirazol de la fórmula (6). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es etanol. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. Alternativamente, el éster de amino pirazol de la fórmula (6) se puede preparar por ciclización intermolecular de enamina de la fórmula (3) con sales de hidrazina sustituidas adecuadas de la fórmula (5) en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede seleccionarse entre *N,N*-diisopropiletilamina, trietilamina, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede seleccionarse de etanol seco y metanol seco. En una modalidad, el solvente adecuado es etanol seco. En una modalidad, la sal de hidrazina adecuadamente sustituida es sulfato de metilhidrazina. La hidrólisis del éster de éster de amino pirazol de la fórmula (6) usando una base adecuada en una mezcla de solvente adecuado proporciona el ácido amino pirazol carboxílico correspondiente de la fórmula (7). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una mezcla de solvente adecuado. En una modalidad, la mezcla de solvente adecuado es agua y etanol o agua y metanol. En una modalidad, una mezcla de solvente adecuado está en la proporción apropiada. En una modalidad, la proporción apropiada es 1:3. La reacción de acoplamiento del ácido amino pirazol carboxílico de la fórmula (7) con haluro de fenacilo apropiadamente sustituido de la fórmula (8)

usando una base adecuada en presencia de un solvente adecuado da el compuesto de la fórmula (9). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser *N,N'*-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (9) usando un agente de deshidratación adecuado proporciona el compuesto de pirazolo[3,4-*b*]piridinona de la fórmula general (IIa). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Otro procedimiento para la síntesis del compuesto de pirazolo[3,4-*b*]piridinona de la fórmula general (IIa) [en donde Z_3, R, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (II)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 2.

Esquema de Reacción de Síntesis 2



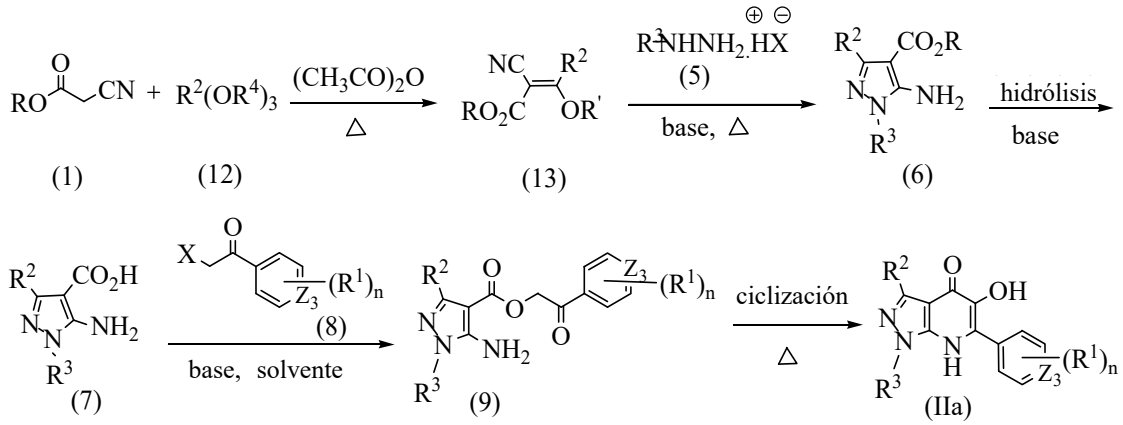
La condensación de éster apropiadamente sustituido de la fórmula (10) y el cianoacetato de alquilo de la fórmula (1) usando una base adecuada proporciona la sal de sodio correspondiente del hidroxi éster insaturado de la fórmula (11). En una modalidad, la reacción se

puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es etóxido de sodio o metóxido de sodio. La ciclización intermolecular del compuesto de fórmula (11) con sal de hidrazina adecuadamente sustituida de la fórmula (5) en presencia de ácido trifluoroacético y solvente adecuado proporciona el éster de amino pirazol de la fórmula (6). En una modalidad, la sal de hidrazina adecuadamente sustituida es sulfato de metilhidrazina. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser carbonato de dietilo o carbonato de dimetilo. La hidrólisis de éster del éster de amino pirazol de la fórmula (6) usando una base adecuada en una mezcla de solvente adecuado proporciona el ácido amino pirazol carboxílico correspondiente de la fórmula (7). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una mezcla de solvente adecuado. En una modalidad, la mezcla de solvente adecuado es agua y etanol o agua y metanol. En una modalidad, una mezcla de solvente adecuado está en la proporción apropiada. En una modalidad, la proporción apropiada es 1:3. La reacción de acoplamiento del ácido amino pirazol carboxílico de la fórmula (7) con haluro de fenacilo apropiadamente sustituido de la fórmula (8) en un solvente adecuado usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (9). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser *N,N'*-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de fórmula (9) usando un agente de deshidratación adecuado proporciona un compuesto de la fórmula general (IIa). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido

polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Otro procedimiento para la síntesis del compuesto pirazolo[3,4-*b*]piridinona de la fórmula general (IIa) se representa en el esquema de reacción de síntesis 3 [en donde Z_3, R, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (II)].

Esquema de Reacción de Síntesis 3

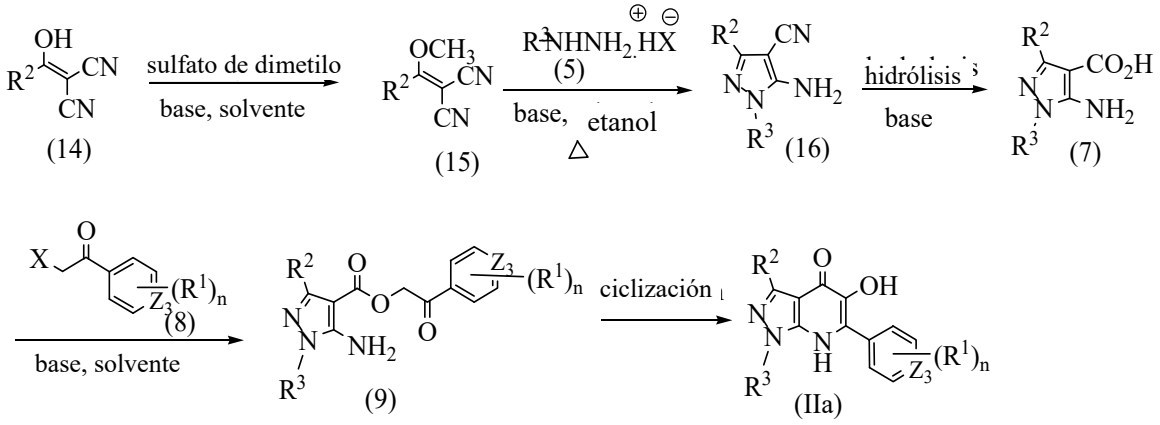


La reacción de cianoacetato de alquilo de la fórmula (1) con el orto derivado de trialquilo de la fórmula (12) [en donde R' es alquilo de C_{1-4}] usando un reactivo adecuado proporciona el 2-ciano-3-alcoxilacrilato de alquilo de la fórmula (13). En una modalidad, la reacción se lleva a cabo en un reactivo adecuado. En una modalidad, el reactivo adecuado es anhídrido acético. La ciclización intermolecular del compuesto de la fórmula (13) con alquil o arilhidrazina o sus sales tales como sulfato o clorhidrato de la fórmula (5) en presencia de una base adecuada proporciona el éster de amino pirazol de la fórmula (6). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es etanol. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. La hidrólisis de éster del éster de amino pirazol de la fórmula (6) usando una base adecuada da el ácido amino pirazol carboxílico correspondiente de la fórmula (7). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad,

la base adecuada es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La reacción de acoplamiento del ácido amino pirazol carboxílico de la fórmula (7) con haluro de fenacilo apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (9). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser ***N,N'***-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (9) usando un agente de deshidratación adecuado da el compuesto de la fórmula general (IIa). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento alternativo para la síntesis del compuesto de pirazolo[3,4-***b***]piridinona de la fórmula general (IIa) se representa en el esquema de reacción de síntesis 4 [en donde Z_3, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (II)].

Esquema de Reacción de Síntesis 4



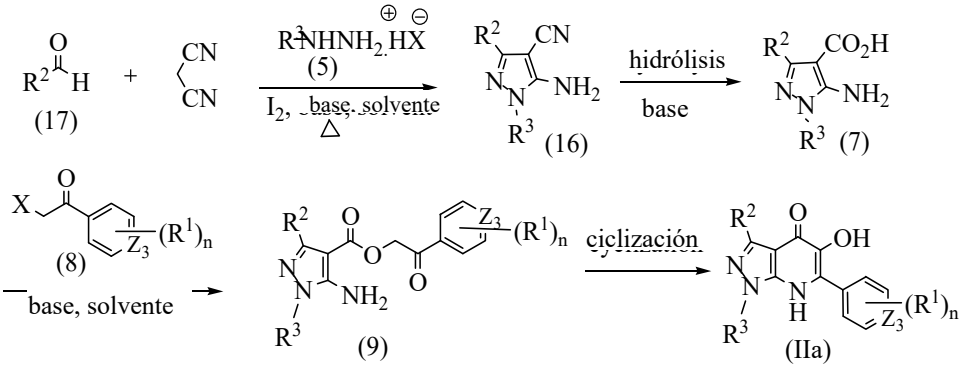
El material de partida (14) puede prepararse por un método conocido a partir de la reacción de malononitrilo con cloruro de ácido apropiadamente sustituido usando una base adecuada en un solvente adecuado. La metilación de hidroxi diciano (14) usando sulfato de

dimetilo o yoduro de metilo en presencia de una base adecuada proporciona el compuesto derivado de metoxi diciano correspondiente de la fórmula (15). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de sodio. La ciclización intermolecular del compuesto de la fórmula (15) con la sal de hidrazina adecuadamente sustituida de fórmula (5) en presencia de una base adecuada y un solvente adecuado proporciona el compuesto 5-amino-4-cianopirazol de la fórmula (16). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es etanol. En una modalidad, la base adecuada para la reacción se puede seleccionar entre *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. La hidrólisis acuosa del compuesto de la fórmula (16) usando una base adecuada proporciona el ácido pirazol carboxílico de la fórmula (7). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La reacción de acoplamiento del ácido pirazol carboxílico (7) con el compuesto de haluro apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada en un solvente adecuado proporciona el compuesto de la fórmula (9). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser *N,N'*-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (9) en presencia de un agente de deshidratación adecuado da el compuesto de fórmula general (I I a). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Otro procedimiento para la síntesis del compuesto de

pirazolo[3,4-*b*]piridinona de la fórmula general (IIa) se representa en el esquema de reacción de síntesis 5 [en donde Z_3, R^1, R^2, R^3 y 'n' se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (II)].

Esquema de Reacción de Síntesis 5

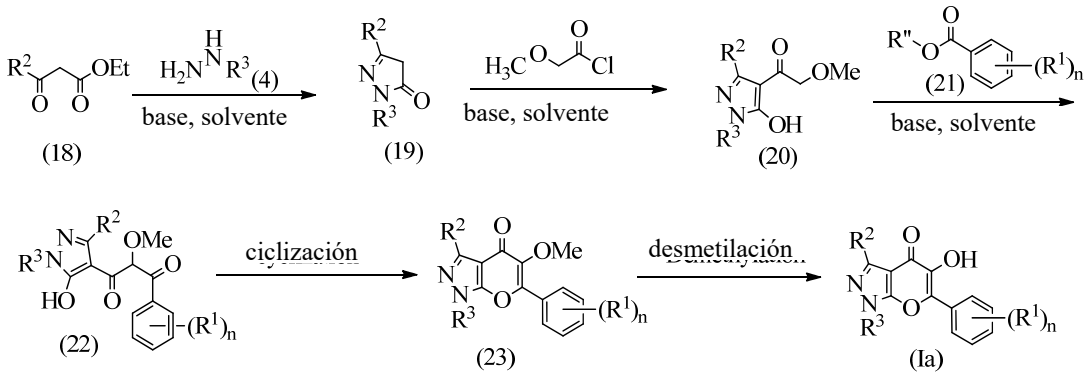


La reacción del aldehído apropiadamente sustituido de la fórmula (17) con malononitrilo usando una base adecuada seguido de la ciclización intermolecular usando la sal de hidrazina adecuadamente sustituida de fórmula (5) en presencia de yodo produce 5-amino-4-cianopirazol (16). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. La hidrólisis acuosa de 5 amino pirazol nitrilo (16) usando condiciones básicas o ácidas proporciona el ácido pirazol carboxílico de la fórmula (7). La reacción de acoplamiento del ácido pirazol carboxílico (7) con el compuesto haluro apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (9). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser ***N,N'***-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (9) en presencia de un agente de deshidratación adecuado da el compuesto de fórmula general (IIa). En una modalidad, el

agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento para la síntesis de 5-hidroxi-6-arilpirano[2,3-c]pirazol-4(1*H*)-ona de la fórmula general (Ia) [en donde R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 6.

Esquema de Reacción de Síntesis 6

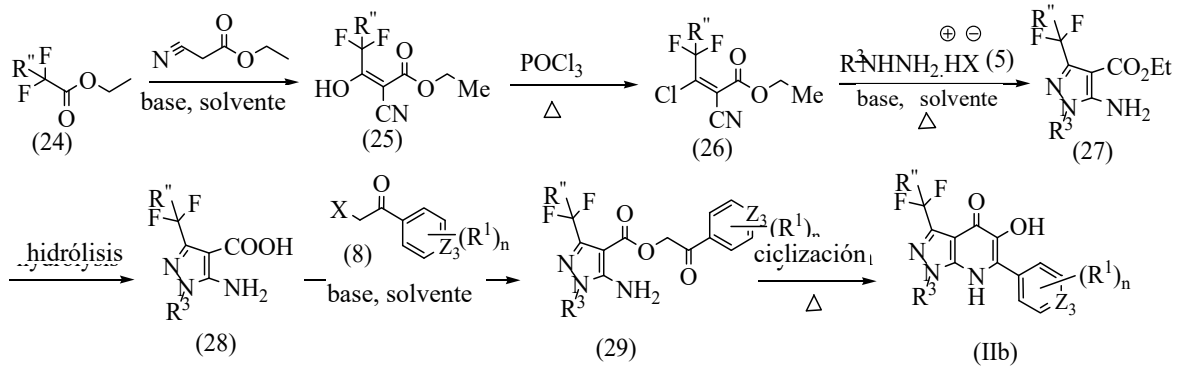


La reacción del derivado de β-cetoéster de la fórmula (18) con un compuesto de hidrazina apropiadamente sustituido de la fórmula (4) en presencia de una base adecuada proporciona el derivado de pirazolona de la fórmula (19). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de la hidrazina adecuadamente sustituida. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. La reacción del derivado de pirazolona de la fórmula (19) con cloruro de metoxiacetilo en presencia de una base adecuada da un derivado de pirazolo-2-metoxietanona (20). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es hidróxido de calcio. La condensación de Claisen de pirazolo-2-metoxietanona (20) con éster de ácido arilcarboxílico de la fórmula (21) en presencia de una base adecuada proporciona 5-hidroxi-pirazolo-2-metoxi-3-arilpropano-

1,3-diona de la fórmula (22). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es hidruro de sodio. La ciclización intramolecular de (22) usando reactivos adecuados da el derivado de 5-metoxi-6-arilpirano [2,3-c]pirazol-4(1H)-ona (23). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de reactivos adecuados. En una modalidad, los reactivos adecuados pueden ser una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético. La desmetilación del compuesto de la fórmula (23) usando un reactivo adecuado proporciona el 5-hidroxi-6-arilpirano[2,3-c]pirazol de la fórmula general (Ia). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de reactivos adecuados. En una modalidad, los reactivos adecuados pueden ser tribromuro de boro o ácido bromhídrico acuoso.

Un procedimiento general para la síntesis del compuesto de pirazolo[3,4-*b*]piridinona sustituido de la fórmula general (IIb) [en donde Z_3, R^1, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (II) y en donde R" es H, F, Cl, alquilo de C_{1-8}, etc.] se representa en el esquema de reacción de síntesis 7.

Esquema de Reacción de Síntesis 7

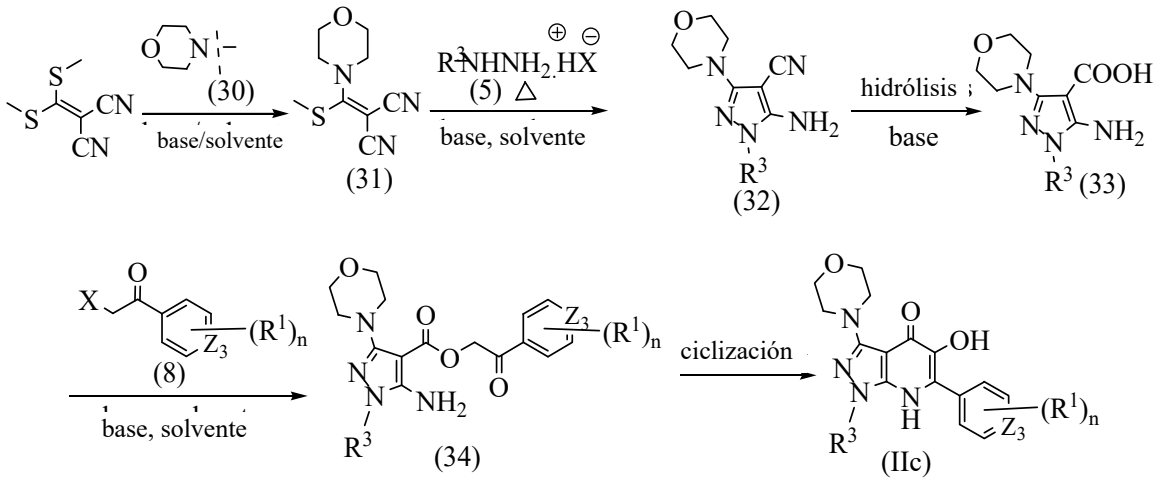


El intermediario hidroxi ciano de la fórmula (25) se puede preparar fácilmente por reacción de cianoacetato de etilo con éster apropiadamente sustituido de la fórmula (24) en la presencia de una base adecuada. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en

presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de sodio o trietilamina. La reacción de (25) con oxicloruro de fósforo da el compuesto de cloruro correspondiente de la fórmula (26). La ciclización intermolecular del compuesto de la fórmula (26) con alquil o aril hidrazina o sus sales tales como el sulfato o el clorhidrato de la fórmula (5) en presencia de una base adecuada proporciona el éster de amino pirazol de la fórmula (27). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es etanol. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada para la reacción se puede seleccionar entre *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de hidrazina adecuadamente sustituida. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. La hidrólisis del éster de éster de amino pirazol (27) usando una base adecuada da el derivado de ácido amino pirazol caboxílico de la fórmula (28). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El acoplamiento del derivado de ácido amino pirazol carboxílico de la fórmula (28) con haluro de fenacilo adecuadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (29). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es *N,N'*-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de fórmula (29) usando un agente de deshidratación adecuado da el compuesto de la fórmula general (IIb). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc o ácido sulfúrico.

Otro procedimiento para la síntesis del compuesto de pirazolo[3,4-*b*]piridinona de la fórmula general (IIc) [en donde Z_3, R^1, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (II)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 8.

Esquema de Reacción de Síntesis 8

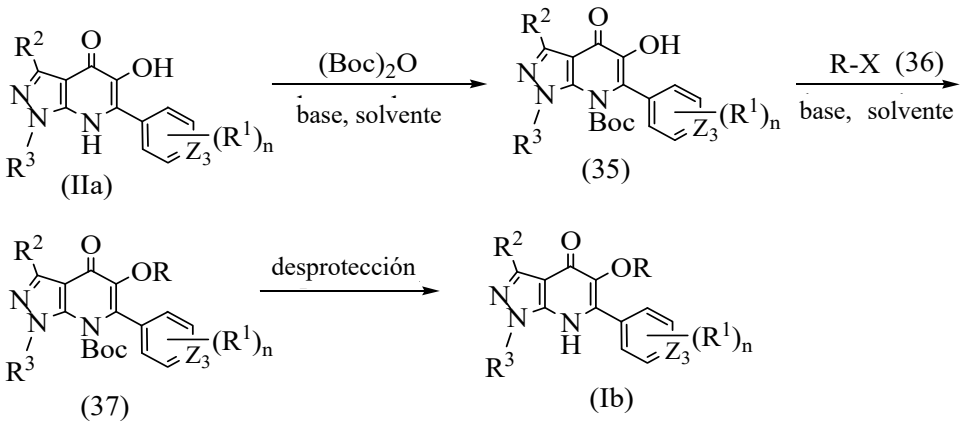


El 2-[Bis(metiltio)metilen]malononitrilo se puede preparar fácilmente por la reubicación del malononitrilo con disulfuro de carbono y yoduro de metilo utilizando fluoruro de potasio como base en DMF seco. La reubicación de desplazamiento del 2-[bis(metiltio)metilen]malononitrilo con amina de la fórmula (30) con el uso de una base y un solvente adecuados proporciona el compuesto bisnitrilo de la fórmula (31). La ciclización intermolecular del compuesto de la fórmula (31) con la sal de hidrazina adecuadamente sustituida de la fórmula (5) en presencia de una base adecuada y un solvente adecuado proporciona el compuesto 5-amino-4-cianopirazol de la fórmula (32). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es etanol. En una modalidad, la base adecuada para la reacción se puede seleccionar de *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. La hidrólisis del grupo ciano del compuesto de la fórmula (31) en presencia

de una base adecuada en una mezcla de solvente adecuado proporciona el compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (33). En una modalidad, la base adecuada para la reacción puede ser hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una mezcla de solvente adecuado. En una modalidad, la mezcla de solvente adecuado es agua y etanol o agua y metanol. En una modalidad, una mezcla de solvente adecuado está en la proporción apropiada. En una modalidad, la proporción apropiada es 1:3. La reacción de acoplamiento del ácido pirazol carboxílico (33) con el compuesto de haluro apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (34). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser *N,N'*-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (34) en presencia de un agente de deshidratación adecuado da el compuesto de la fórmula general (IIc). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Otro procedimiento para la síntesis del compuesto de pirazolo[3,4-*b*]piridinona de fórmula general (Ib) se representa en el esquema de reacción de síntesis 9 [en donde Z_3, R, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (I)].

Esquema de Reacción de Síntesis 9

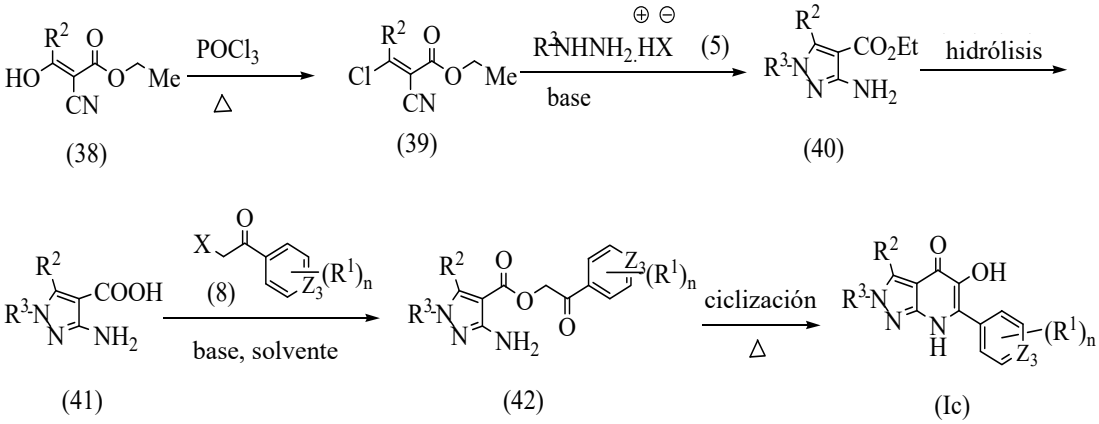


El grupo amina en el compuesto de la fórmula (IIa) en la reacción con dicarbonato de di-terc-butilo (anhídrido BOC) en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado para dar el compuesto amina protegida de la fórmula (35). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es DMAP. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es THF. La O-alquilación del compuesto (35) usando haluro de alquilo adecuado de la fórmula (36) [en donde R es alquilo de C_{1-8} y X es Cl, F o I] en presencia de una base adecuada en un solvente adecuado da un compuesto de la fórmula (37). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es carbonato de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es *N,N'*-dimetilformamida. La desprotección del compuesto de la fórmula (37) usando ácido trifluoroacético en solvente adecuado en condiciones ácidas da el compuesto de la fórmula (Ib). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es diclorometano.

Un procedimiento general para la síntesis del compuesto de pirazolo[3,4-*b*]piridinona sustituido de la fórmula general (Ic) [en donde Z_3, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto

de la fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 10.

Esquema de Reacción de Síntesis 10

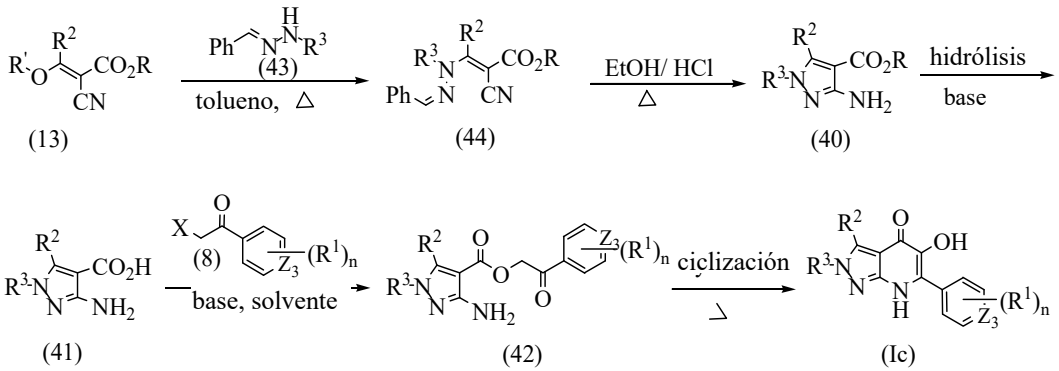


El material de partida (38) se puede preparar por la reacción de cianoacetato de etilo con cloruro ácido apropiadamente sustituido usando una base adecuada en un solvente adecuado. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser *N,N'*-dimetilformamida o THF. La reacción del éster de hidroxil ciano (38) con oxicloruro de fósforo da el compuesto de cloruro correspondiente de la fórmula (39). La ciclización intermolecular del compuesto de la fórmula (39) con alquil o arilhidrazina o sus sales tales como sulfato o clorhidrato de la fórmula (5) en presencia de una base adecuada proporciona el éster de amino pirazol de la fórmula (40). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es etanol. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de hidrazina adecuadamente sustituida. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. La hidrólisis del éster de éster de amino pirazol (40) usando una base

adecuada en una mezcla de solvente adecuado da un derivado de ácido amino pirazol carboxílico de la fórmula (41). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una mezcla de solventes adecuados. En una modalidad, la mezcla de solvente adecuado es agua y etanol o agua y metanol. En una modalidad, una mezcla de solvente adecuado está en la proporción apropiada. En una modalidad, la proporción apropiada es 1:3. El acoplamiento del derivado de ácido amino pirazol carboxílico de la fórmula (41) con haluro de fenacilo sustituido apropiadamente de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (42). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es *N,N'*-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de fórmula (42) usando un agente de deshidratación adecuado da el compuesto de la fórmula general (Ic). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento alternativo para la síntesis del compuesto de pirazolo[3,4-*b*]piridinona sustituido de la fórmula general (Ic) [en donde Z_3, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 11.

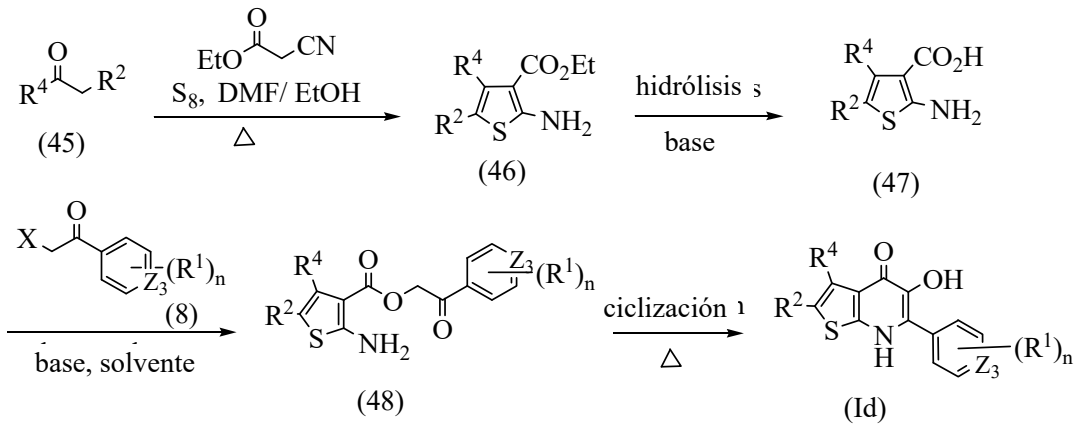
Esquema de Reacción de Síntesis 11



La reacción del 2-ciano-3-alcoxiacrilato de etilo de la fórmula (13) [en donde R' es alquilo de C_{1-8}] con el compuesto de hidrazona apropiadamente sustituido de la fórmula (43) proporciona el compuesto de la fórmula (44). La ciclización de (44) en condiciones ácidas da el éster de amino pirazol (40), que en la hidrólisis del éster como se describe en el esquema 10 proporciona el derivado de ácido amino pirazol carboxílico (41). La reacción de acoplamiento del ácido pirazol carboxílico (41) con un haluro de fenacilo apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (42). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser ***N,N'***-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (42) usando un agente de deshidratación adecuado da el compuesto de la fórmula general (Ic). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento general para la síntesis de tieno[2,3-***b***]piridinona de la fórmula general (Id) [en donde Z_3, R^1, R^2, R^4 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 12.

Esquema de Reacción de Síntesis 12

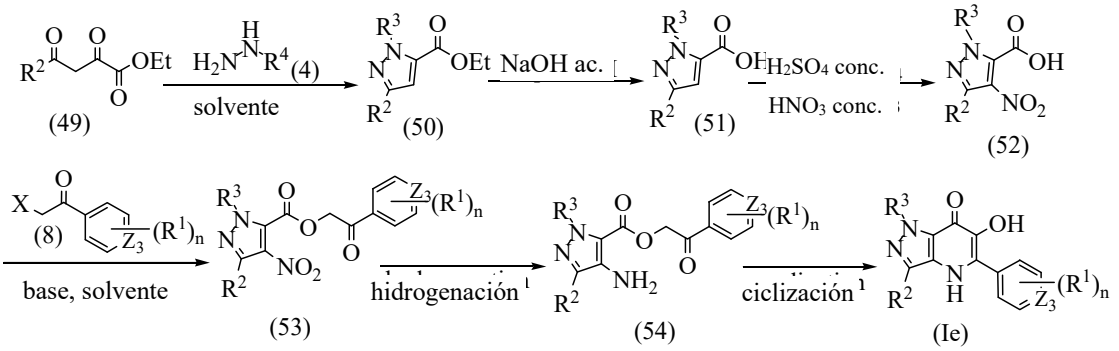


El éster de 2-amino-tiofeno de la fórmula (46) se preparó usando el compuesto de fórmula (45) con cianoacetato de etilo usando polvo de azufre. La hidrólisis de éster del compuesto de éster de 2-amino tiofeno de la fórmula (46) usando una base adecuada proporciona el compuesto de ácido amino tiofeno carboxílico de la fórmula (47). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de solvente tal como etanol, isopropanol, etc. La reacción de acoplamiento del ácido tiofen carboxílico (47) con un compuesto de haluro de fenacilo sustituido apropiadamente de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (48). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado puede ser *N,N'*-dimetilformamida. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (48) usando un agente de deshidratación adecuado proporciona el compuesto de tieno[2,3-*b*]piridinona de la fórmula general (Id). En una modalidad, el

agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento general para la síntesis del compuesto de pirazolo[3,4-*b*]piridinona sustituido de la fórmula general (Ie) [en donde Z_3, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 13.

Esquema de Reacción de Síntesis 13

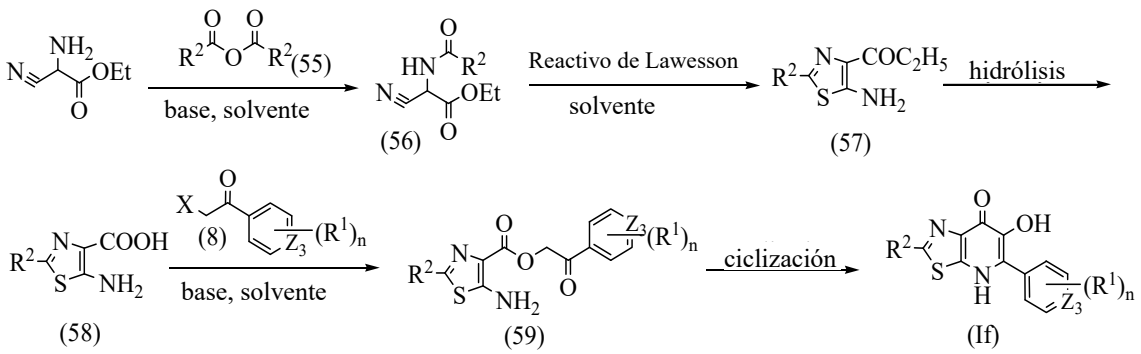


La ciclización del dicetoéster de la fórmula (49) con el compuesto de hidrazina apropiadamente sustituido de la fórmula (4) proporciona el compuesto de pirazol-5-carboxilato de la fórmula (50). La hidrólisis del éster de pirazol-5-carboxilato (50) usando una base adecuada proporciona el ácido pirazol carboxílico correspondiente de la fórmula (51). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. La nitración del compuesto de la fórmula (51) usando ácido sulfúrico concentrado y ácido nítrico fumante da como resultado la formación del derivado de ácido 4-nitro-*1H*-pirazol-5-carboxílico correspondiente (52). La reacción de acoplamiento de nitro pirazol ácido (52) con haluro de fenacilo sustituido apropiadamente de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el derivado de nitro pirazol de la fórmula (53). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base

adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. La reducción del derivado de éster de nitro pirazol (53) en la hidrogenación catalítica en un solvente apropiado da derivados de éster de amino pirazol de la fórmula (54). En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de solvente tal como etanol, metanol, acetato de etilo, etc. La ciclización intramolecular del éster de amino pirazol (54) usando un agente de deshidratación adecuado proporciona pirazolo[4,3-b]piridinona de la fórmula general (Ie). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento general para la síntesis de tiazolo[5,4-b]piridinona de la fórmula general (If) [en donde Z_3, R^1, R^2 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 14.

Esquema de Reacción de Síntesis 14

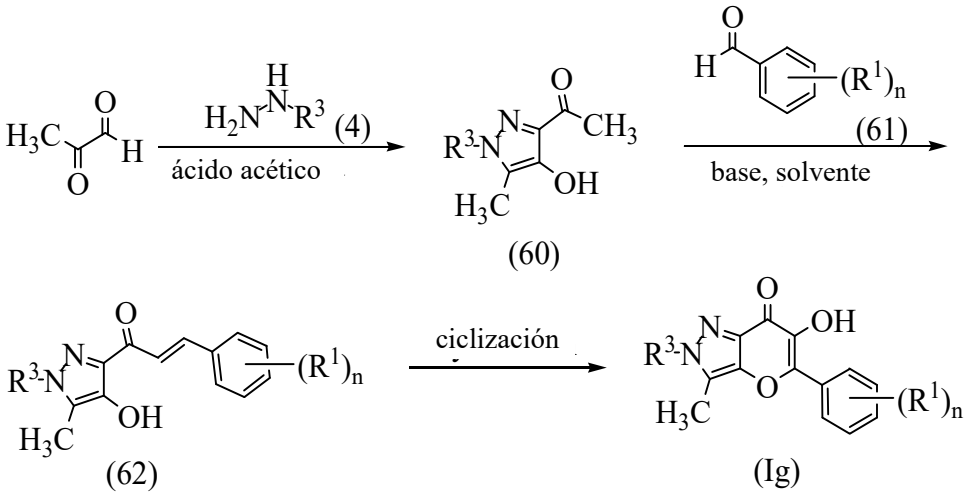


La acilación de 2-amino-2-cianoacetato de etilo con anhídrido adecuado de la fórmula (55) en presencia de una base proporciona un derivado de acilo de 2-amino-2-cianoacetato (56). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser piridina seca. La ciclización del derivado de acil amino de la fórmula (56) usando el reactivo de Lawesson da 5-amino-2-alquiltiazol-4-carboxilato (57). En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de solvente.

En una modalidad, el solvente adecuado se puede seleccionar de piridina, tolueno, THF, etc. La hidrólisis de éster del compuesto (57) usando una base adecuada proporciona ácido 5-amino-2-alquiltiazol-4-carboxílico (58). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de litio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. La reacción de acoplamiento del ácido amino tiazol carboxílico (58) con compuesto de haluro de fenacilo apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (59). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser fluoruro de potasio. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (59) usando un agente de deshidratación adecuado proporciona tiazolo[5,4-b]piridin-7(4H)-ona de la fórmula general (If). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc o ácido sulfúrico.

Un procedimiento para la síntesis del compuesto de 6-hidroxi-3-metil-5-aril pirano[3,2-***c***]pirazol-7-ona sustituido de la fórmula general (Ig) [en donde R^1, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 15.

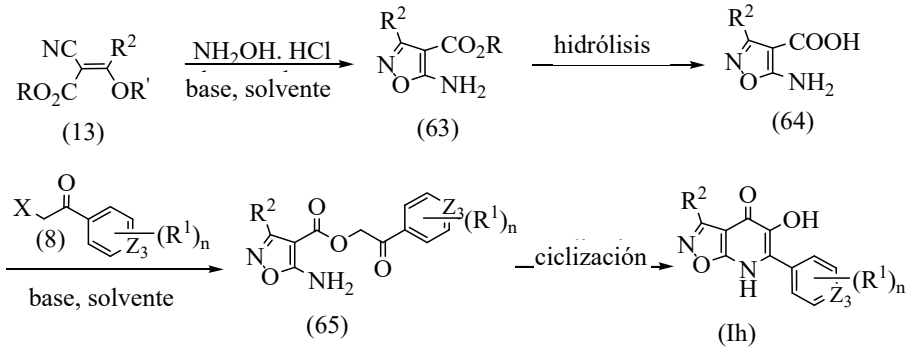
Esquema de Reacción de Síntesis 15



El derivado de 4-hidroxil-3-acetil pirazol de la fórmula (60) se puede preparar por la reacción de metilglioxal con el compuesto de hidrazina apropiadamente sustituido de la fórmula (4) en presencia de ácido acético. La reacción de 4-hidroxil-3-acetil pirazol (60) con aldehído aromático sustituido (61) en presencia de una base adecuada proporciona el derivado de pirazolo calcona sustituido de la fórmula (62). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de solvente tal como etanol, metanol, THF, isopropanol, etc. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (62) usando peróxido de hidrógeno y una base adecuada proporciona 6-hidroxi-3-metil-5-arilpirano[3,2-***c***]pirazol-7-ona de fórmula general (Ig). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

Un procedimiento general para la síntesis de 5-hidroxi-oxazolo[5,4-***b***]piridin-4-ona de la fórmula general (Ih) [en donde Z_3, R^1, R^2 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 16.

Esquema de Reacción de Síntesis 16

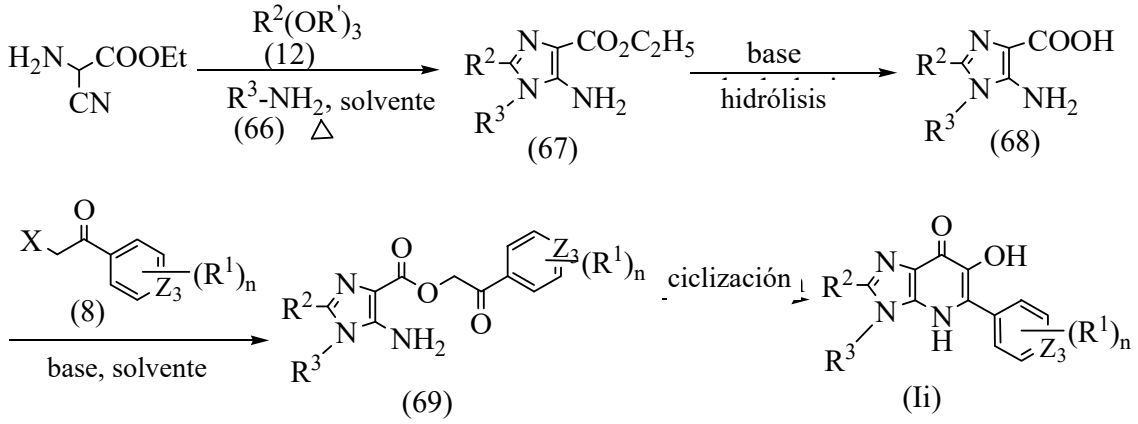


El 5-amino-3-alquilisoxazol-4-carboxilato de etilo de la fórmula (63) puede prepararse por la localización del derivado de 2-ciano-3-etoxialquil-2-enoato (13) con clorhidrato de hidroxilamina usando una base y solvente adecuados. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es fluoruro de potasio. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es *N,N'*-dimetilformamida. La hidrólisis acuosa mediada por la base del compuesto de la fórmula (63) da el compuesto de ácido amino isoxazol carboxílico correspondiente de la fórmula (64). La reacción de acoplamiento del compuesto de amino isoxazol ácido de la fórmula (64) con el compuesto de haluro de fenacilo apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (65). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es fluoruro de potasio. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (65) usando un agente de deshidratación adecuado proporciona 5-hidroxi-oxazolo[5,4-*b*]piridina-4-ona de la fórmula general (Ih). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento general para la síntesis de imidazo[4,5-*b*]piridin-7-ona de la fórmula general (Ii) se representa en el esquema

de reacción de síntesis 17 [en donde Z_3, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se define con respecto a un compuesto de la fórmula (I)].

Esquema de Reacción de Síntesis 17

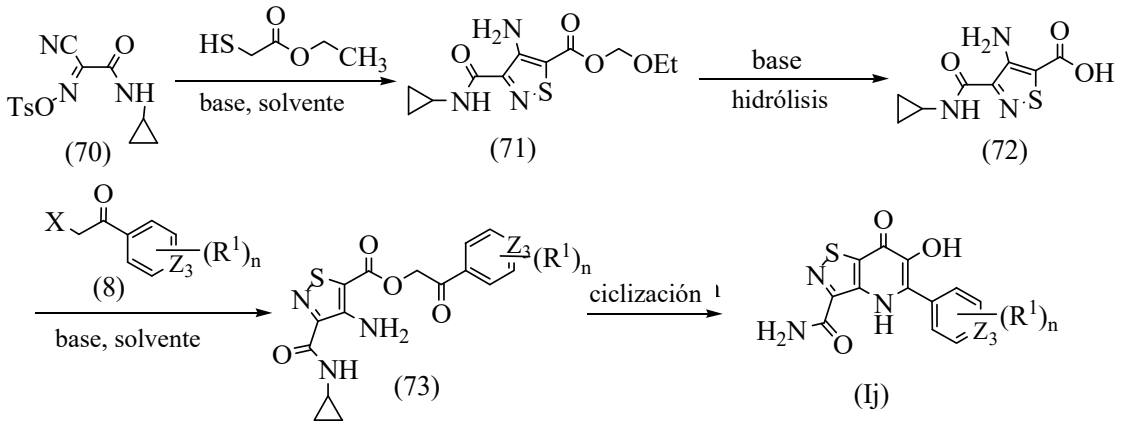


El 5-amino-imidazol-4-carboxilato de la fórmula (67) se preparó por reacción de acoplamiento de 2-amino-2-cianoacetato de etilo con una amina de la fórmula (66) y un orto derivado de trialquilo de la fórmula (12) en condiciones de reflujo utilizando solvente adecuado. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es acetonitrilo. La hidrólisis de éster del compuesto (67) usando una base adecuada proporciona el compuesto de ácido carboxílico correspondiente de la fórmula (68). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. La reacción de acoplamiento del compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (68) con un compuesto de haluro apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (69). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es fluoruro de potasio. La ciclización intramolecular del compuesto de

fórmula (69) usando un agente de deshidratación adecuado proporciona el compuesto de imidazo[4,5-*b*]piridin-7-ona de la fórmula general (Ii). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento para la síntesis del compuesto de tiazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida de la fórmula general (Ij) [en donde Z_3, R^1 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (I)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 18.

Esquema de Reacción de Síntesis 18

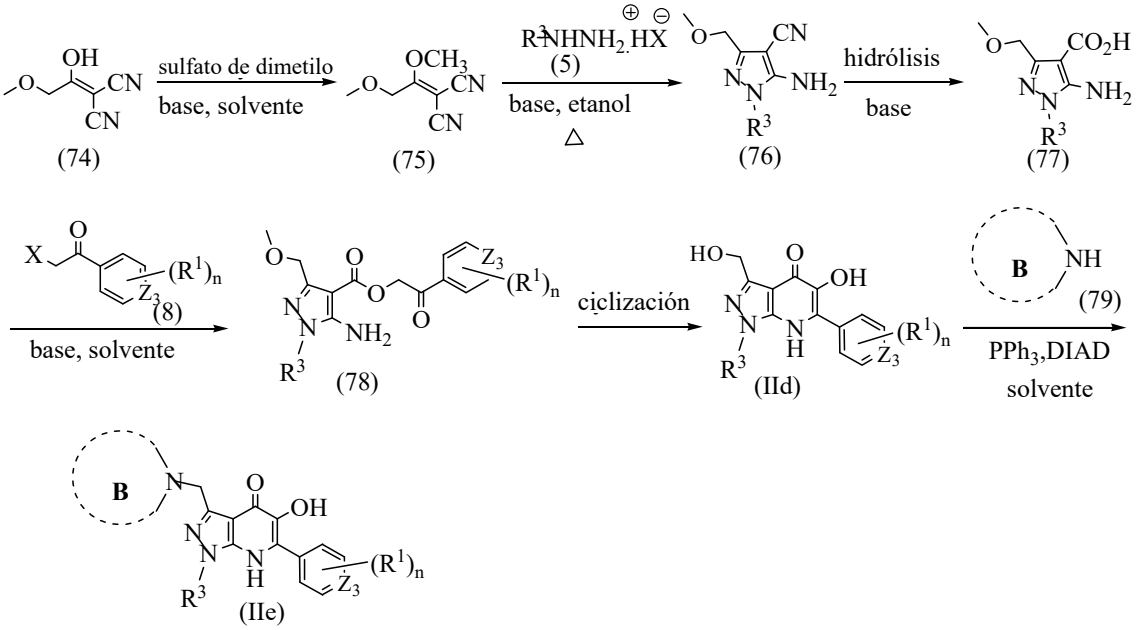


El cianuro de 2-(ciclopropilamino)-2-oxo-N-(tosiloxi)acetimidoilo (70) se puede preparar a partir de la reacción de 2-ciano-N-ciclopropilacetamida con $NaNO_2$ en la presencia de ácido acético y agua, seguido de tosilación usando cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de una base adecuada. La reacción de cianuro de 2-(ciclopropilamino)-2-oxo-N-(tosiloxi)acetimidoilo (70) con 2-mercaptoacetato de etilo en presencia de una base adecuada proporciona 4-amino-3- (ciclopropilcarbamoil)-1,2-tiazol-5-carboxilato de etoximetilo (71). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser piperidina o morfolina. En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un solvente adecuado tal como etanol,

metanol o THF, etc. La hidrólisis de éster del compuesto (71) usando una base adecuada proporciona el compuesto de ácido carboxílico correspondiente de la fórmula (72). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada puede ser hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. En una modalidad, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de solvente tal como etanol, isopropanol, etc. La reacción de acoplamiento del compuesto de ácido carboxílico de la fórmula (72) con un compuesto de haluro sustituido apropiadamente de la fórmula (8) usando una base adecuada proporciona el compuesto de la fórmula (73). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. En una modalidad, la base adecuada es fluoruro de potasio. La ciclización intramolecular del compuesto de la fórmula (73) usando un agente de deshidratación adecuado proporciona el compuesto de tiazolo[4,5-*b*]piridin-3-carboxamida de la fórmula general (Ij). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico.

Un procedimiento general para la síntesis de pirazolo[3,4-b]piridinona de la fórmula (IIe) [en donde Z_3, R^1, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (II)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 19.

Esquema de Reacción de Síntesis 19

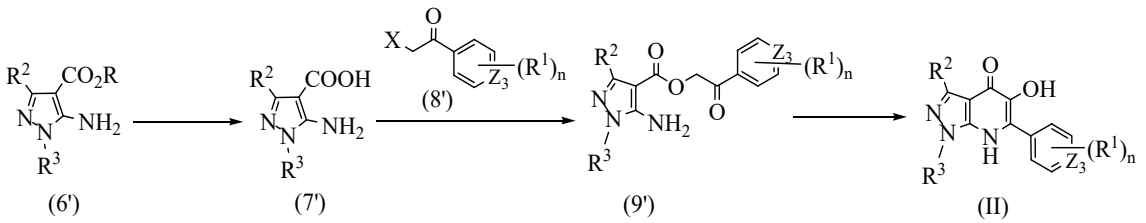


El material de partida (74) puede prepararse por un método conocido a partir de la reacción de malononitrilo con cloruro de metoxialcetilo usando una base adecuada en un solvente adecuado. La metilación de hidroxi diciano (74) usando sulfato de dimetilo o yoduro de metilo en presencia de una base adecuada da 2-(1,2-dimetoxietilideno)malononitrilo (75). En una modalidad, la base adecuada puede ser hidruro de sodio o butóxido de potasio terciario o butóxido de sodio terciario. La ciclización de (75) con hidrazina adecuadamente sustituida o su sal de la fórmula (5) en presencia de una base adecuada y un solvente adecuado proporciona el compuesto de 5-amino-4-cianopirazol de la fórmula (76). En una modalidad, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de solvente adecuado. En una modalidad, el solvente adecuado es etanol. En una modalidad, la base adecuada para la reacción se puede seleccionar entre *N,N*-diisopropiletilamina o trietilamina. En una modalidad, la hidrazina adecuadamente sustituida es metilhidrazina. La hidrólisis acuosa del compuesto de la fórmula (76) usando el procedimiento descrito en el Esquema 4 da ácido pirazol carboxílico de la fórmula (77). La reacción de acoplamiento del ácido pirazol carboxílico (77) con el compuesto de

haluro apropiadamente sustituido de la fórmula (8) usando una base adecuada en un solvente adecuado proporciona el compuesto de la fórmula (78). La ciclización del compuesto de la fórmula (78) en presencia de un agente de deshidratación adecuado da el compuesto de la fórmula general (IId). En una modalidad, el agente de deshidratación adecuado puede seleccionarse de ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc y ácido sulfúrico. La reacción de Mitsunobu del compuesto de la fórmula (IId) con el compuesto de la fórmula (79) [en donde el anillo B es heterociclilalquilo de C_{1-8} de 3 a 15 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alquilo de C_{1-8}, haloalquilo de C_{1-8}, $-S(O)_2CH_3$, cicloalquilo de C_{3-12} y heterociclilo de 3 a 15 miembros] da pirazolo[3,4-b]piridinona de la fórmula (IIe). En una modalidad, el reactivo adecuado para la reacción puede seleccionarse de trifenilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). En una modalidad, el solvente adecuado para la reacción se puede seleccionar tal como THF, DMF o dioxano, etc.

Un procedimiento general para la síntesis de pirazolo[3,4-*b*]piridinona de la fórmula general (II) [en donde Z_3, R, R^1, R^2, R^3 y 'n' son como se definen con respecto a un compuesto de la fórmula (II)] se representa en el esquema de reacción de síntesis 20.

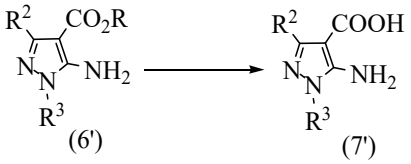
Esquema de reacción de síntesis 20



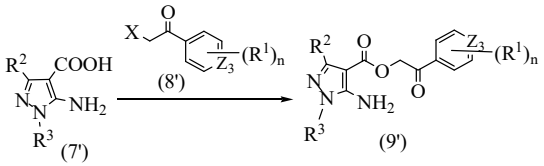
El proceso para la preparación del compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

el proceso comprende:

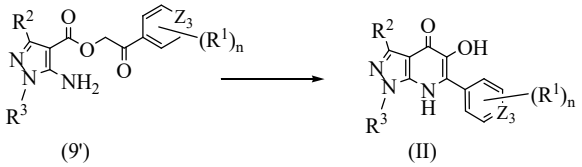
(i) hidrolizar el compuesto de la fórmula (6') para proporcionar el compuesto de la fórmula (7');



(ii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (7') con un compuesto de la fórmula (8') para proporcionar el compuesto de la fórmula (9')



(iii) Convertir el compuesto de fórmula (9') para proporcionar el compuesto de la fórmula general (IIa);



(iv) opcionalmente, convertir el compuesto de la fórmula general (II) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una modalidad, la reacción del compuesto de la fórmula (6') se lleva a cabo en presencia de la base adecuada.

En otra modalidad, la base adecuada es hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

En todavía otra modalidad, la reacción del compuesto de la fórmula (6') se lleva a cabo en presencia de una mezcla del solvente adecuado.

En todavía otra modalidad, la mezcla del solvente adecuado es agua y etanol o agua y metanol.

En todavía otra modalidad, la mezcla del solvente adecuado es en la proporción adecuada.

En todavía otra modalidad, la proporción apropiada es 1:3.

En todavía otra modalidad, la reacción del compuesto de la fórmula (7') se lleva a cabo en presencia de la base adecuada.

En todavía otra modalidad, la base adecuada es fluoruro de potasio.

En todavía otra modalidad, la reacción del compuesto de la fórmula (7') se lleva a cabo en presencia del solvente adecuado.

En todavía otra modalidad, el solvente adecuado es ***N,N'***-dimetilformamida.

En todavía otra modalidad, la reacción del compuesto de la fórmula (9') se lleva a cabo en presencia del agente de deshidratación adecuado.

En todavía otra modalidad, el agente de deshidratación adecuado es ácido polifosfórico, pentóxido de fósforo, cloruro de zinc o ácido sulfúrico.

Experimental

A menos que se indique lo contrario, el procedimiento implica las siguientes operaciones: distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa, separación de capas, secado de la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación del solvente orgánico. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, implica la purificación por técnicas cromatográficas de gel de sílice, generalmente usando una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo de una polaridad adecuada como la fase móvil. En el texto se usan las siguientes abreviaturas: DMSO-d_6: sulfóxido de hexadeuterodimetilo; DMF: ***N,N***-dimetilformamida; ^{1}H NMR: Resonancia Magnética Nuclear con Protones; MS: Espectro de Masas; Ej.: Ejemplo; $CDCl_3$: Cloroformo deuterado; CD_3COCD_3: Acetona deuterada; THF: Tetrahidrofurano; ***J***: acoplamiento constante en unidades de Hz; RT o rt: temperatura ambiente (22-26°C); h: hora(s); min: minuto(s). Los materiales de partida usados

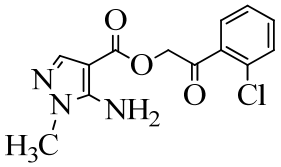
en la presente están comercialmente disponibles o se prepararon por métodos conocidos en la técnica por aquellos con experiencia ordinaria o por métodos descritos en la presente.

Los intermediarios descritos a continuación se prepararon usando los esquemas de reacción de síntesis 1 a 2 representados anteriormente.

Intermediarios

Intermediario 1

5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: Etil-2-ciano-3-(dimetilamino)prop-2-enoato

Una mezcla de cianoacetato de etilo (10.0 g, 88.40 mmol) y *N,N'*-dimetilformamida dimetil acetal (15.31 mL, 114.92 mmol) se sometió a reflujo en metanol seco (100 mL) durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para proporcionar 15.2 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.22 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H).

Etapa 2: 5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla del intermediario de la Etapa 1 (6.0 g, 35.670 mmol) y metil hidrazina (1.9 mL, 35.670 mmol) se sometió a reflujo en etanol seco (60 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se diluyó con agua (150 mL). La capa acuosa se extrajo con

acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para proporcionar 4.82 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz DMSO-d_6): δ 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 3.52 (s, 3H), 4.15 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 6.19 (br s, 2H), 7.41 (s, 1H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (4.8 g, 28.37 mmol) en etanol (28 mL), se añadió solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 M, 28 mL, 42.555 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó en ácido cítrico 1.0 N (80 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó para producir 3.59 g del producto del título. ^{1}H NMR (300 MHz DMSO-d_6): δ 3.51 (s, 3H), 6.13 (br s, 2H), 7.38 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

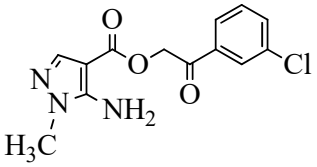
Etapa 4: 5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 3 (800 mg, 5.666 mmol) en DMF seca (8 ml), se añadió 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.32 g, 5.666 mmol) seguido de fluoruro de potasio (500 mg, 8.499 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió con agua (75 mL) y acetato de etilo (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para proporcionar 912 mg del producto deseado como un

sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.54 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.43-7.53 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H).

Intermediario 2

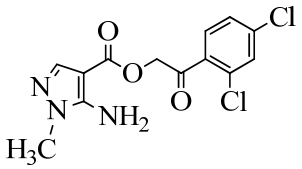
5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(3-clorofenil)-2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (700 mg, 4.93 mmol) con 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona (1.38 g, 5.92 mmol) usando fluoruro de potasio (430 mg, 7.40 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 680 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.64 (s, 3H), 5.08 (br s, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H).

Intermediario 3

5-Amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoetilo

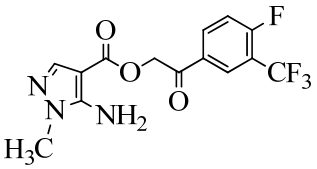


El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 5.66 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanona (1.81 g, 6.77 mmol) usando fluoruro de potasio (494 mg, 8.49 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir

1.18 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.54 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.61 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

Intermediario 4

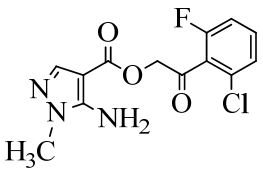
5-Amino-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3.54 mmol) con 2-bromo-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1.21 g, 4.24 mmol) usando fluoruro de potasio (309 mg, 5.31 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 597 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.55 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.74 (t, ***J*** = 9.6 Hz, 1H), 8.31 (d, ***J*** = 7.5 Hz, 1H), 8.35-8.43 (m, 1H).

Intermediario 5

5-Amino-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-oxoetilo

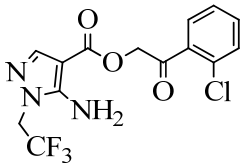


El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxílico (650 mg, 4.60 mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-6-fluorofenil)etanona (1.3 g, 5.52 mmol) usando fluoruro de potasio (401 mg, 6.90 mmol) en DMF seca (6.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir

670 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.63 (s, 3H), 5.17 (br s, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.08 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 1H), 7.62 (s, 1H).

Intermediario 6

5-Amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El intermediario del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (2.5 g, 14.86 mmol) y (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina (1.69 g, 14.86 mmol) en etanol seco (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para proporcionar 1.42 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 (t, ***J*** = 7.5 Hz, 3H), 4.28 (q, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 4.56 (q, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 6.20 (br s, 2H), 7.70 (s, 1H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1***H***-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.4 g, 5.902 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 M, 6 mL, 8.853 mmol) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 680 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.90 (q, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 6.56 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 11.90 (s, 1H).

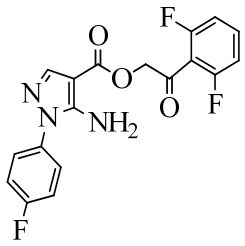
Etapa 3: 5-amino-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El intermediario del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (650 mg, 3.10 mmol) con 2-bromo-1-(2-

clorofenil)etanona (724 mg, 3.10 mmol) usando fluoruro de potasio (270 mg, 4.66 mmol) en DMF seca (6.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 410 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.93 (q, J = 8.7 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 7

5-Amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: (2E)-2-Ciano-3-etoxiprop-2-enoato de etilo

A una solución agitada de cianoacetato de etilo (10.0 g, 88.40 mmol) en anhídrido acético (100 mL) se añadió ortoformiato de trietilo (16.7 mL, 97.24 mmol) a RT. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18h. La mezcla de reacción se enfrió a RT. el solvente se evaporó bajo presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 8.0 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.20-4.36 (m, 4H), 7.99 (s, 1H).

Etapa 2: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (2.0 g, 10.14 mmol) en etanol (20 mL), clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (1.97 g, 12.17 mmol) se añadió a RT y la mezcla de reacción se agitó

durante la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a RT, el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 9-10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar 2.65 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.37 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.69 (s, 1H); APCI (m/z) 250 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

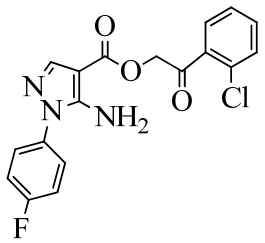
A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (2.6 g, 10.42 mmol) en alcohol isopropílico (35 mL) se añadió hidróxido de potasio (880 mg, 15.62 mmol) a RT. La mezcla se agitó a 80 °C durante 5h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se acidificó con ácido nítrico hasta pH 2-3. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (40 mL x 2) y se secó bajo vacío para producir 1.80 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 6.27 (s, 2H), 7.36 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 12.07 (br s, 1H); APCI (m/z) 220 $(M-H)^-$.

Etapa 4: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

La reacción del intermediario de la Etapa 3 (800 mg, 3.62 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.02 g, 4.34 mmol) usando fluoruro de potasio (316 mg, 5.42 mmol) en DMF seca (8 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 proporcionó 1.05 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.27 (s, 2H), 6.43 (s, 2H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56-7.75 (m, 2H); ESI (m/z) 374 $(M-H)^-$.

Intermediario 8

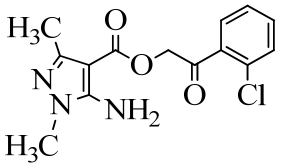
5-Amino-1-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 3.62 mmol) y 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.0 g, 4.29 mmol) en la presencia de fluoruro de potasio (315 mg, 5.41 mmol) en DMF seca (8 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para obtener 1.05 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.39 (s, 2H), 6.43 (s, 2H), 7.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 5H), 7.76-7.83 (m, 2H); APCI (m/z) 372 $(M-H)^-$.

Intermediario 9

5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Método-I:

Etapa 1: Etil-2-ciano-3-(dimetilamino)but-2-enoato

El intermediario del título se preparó por la reacción de cianoacetato de etilo (3.0 g, 26.52 mmol) con *N,N'*-dimetilformamida dimetil acetal (5.0 mL, 34.47 mmol) en la presencia de metanol (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 1 para producir 5.1 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 4.18 (q,

J = 7.2 Hz, 2H).

Etapa 2: 5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El intermediario del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (5.0 g, 27.43 mmol) con metil hidrazina (1.5 mL, 27.43 mmol) usando etanol seco (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 1.66 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 2 (1.6 g, 8.73 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 8.7 mL, 13.10 mmol) en etanol (9.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 563 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.12 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 6.09 (s, 2H), 11.69 (s, 1H).

Etapa 4: 5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El intermediario del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (550 mg, 3.54 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (826 mg, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (308 mg, 5.31 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 604 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

Método-II:

Etapa 1: 2-Ciano-3-etoxibut-2-enoato de (E)-etilo

El intermediario del título se preparó calentando la mezcla

de etil ciano acetato (50.0 g, 442 mmol) y trietilorto acetato (86.0 g, 530 mmol) a 110 °C durante 2h. El etanol formado en la reacción se destilo bajo presión reducida y se añadió trietilorto acetato (86.0 g, 530 mmol) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 4h. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna usando pet éter-etil acetato (90:10) para producir 40 g del producto del título como un aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.32 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 1.43 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.15-4.35 (m, 4H).

Etapa 2: 5-Amino-1,3-dimetil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El intermediario del título se preparó calentando la mezcla del intermediario de la Etapa 1 (17.0 g, 92.79 mmol) con sulfato de metil hidrazina (13.3 g, 92.79 mmol) usando ***N,N'*** diisopropiletil amina (31.7 ml, 185.53 mmol) en etanol seco (175 mL) a temperatura de reflujo durante la noche. El exceso de etanol se evaporó bajo presión reducida. El residuo se basificó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 14.1 del producto como un sólido; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.34 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.27 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1,3-dimetil-1***H***-pirazol-4-carboxílico

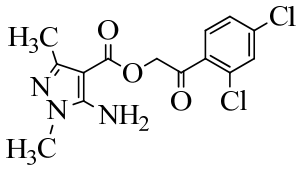
A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (1.6 g, 8.734 mmol) en etanol (8.7 mL), se añadió solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 M, 8.7 mL, 13.101 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se concentró bajo presión reducida. El residuo se agitó en ácido cítrico 1.0 N (80 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó para producir 560 mg del producto deseado. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.12 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 6.09 (s, 2H), 11.69 (s, 1H).

Etapa 4: 5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El intermediario del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (550 mg, 3.54 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (826 mg, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (308 mg, 5.31 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 604 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.45-7.53 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

Intermediario 10

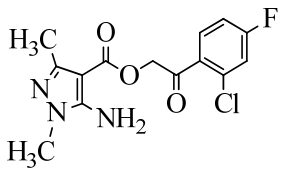
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (700 mg, 4.51 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanona (1.2 g, 4.51 mmol) usando fluoruro de potasio (393 mg, 6.76 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 716 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.86 (m, 2H).

Intermediario 11

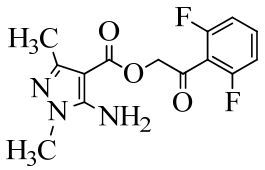
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.86 mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanona (1.16 g, 4.63 mmol) usando fluoruro de potasio (336 mg, 5.79 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 743 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.31 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 5.13 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.09 (t, ***J*** = 9.0 Hz, 1H) 7.19 (d, ***J*** = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 1H).

Intermediario 12

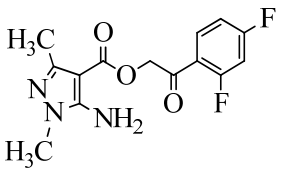
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.86 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.09 g, 4.63 mmol) usando fluoruro de potasio (337 mg, 5.80 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 825 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.26 (t, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H).

Intermediario 13

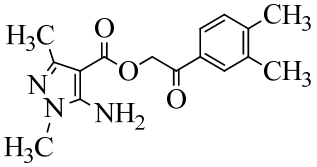
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3.22 mmol) con 1-[(bromooxi)carbonil]-2,4-difluorobenceno (757 mg, 3.22 mmol) usando fluoruro de potasio (280 mg, 4.81 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 520 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.95-8.03 (m, 1H).

Intermediario 14

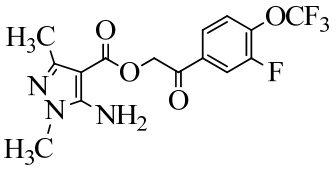
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(3,4-dimetilfenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.86 mmol) con 2-bromo-1-(3,4-dimetilfenil)etanona (1.05 g, 4.64 mmol) usando fluoruro de potasio (337 mg, 5.80 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 730 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.38 (s, 9H), 3.57 (s, 3H), 5.23 (br s, 2H), 5.46 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H).

Intermediario 15

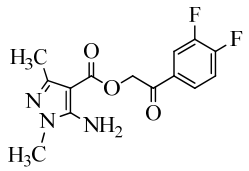
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3.22 mmol) con 2-bromo-1-[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]etanona (878 mg, 2.91 mmol) usando fluoruro de potasio (280 mg, 4.81 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 710 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.71-7.77 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H).

Intermediario 16

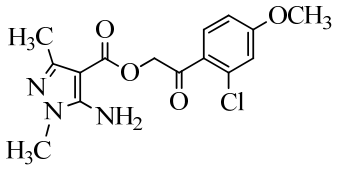
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(3,4-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.86 mmol) con 2-bromo-1-(3,4-difluorofenil)etanona (1.1 g, 4.63 mmol) usando fluoruro de potasio (336 mg, 5.79 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 698 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 8.07 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H); ESI (*m/z*) 310 $(M+H)^+$.

Intermediario 17

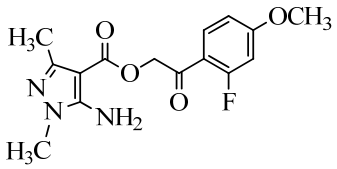
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3.22 mmol) en DMF seca (5 mL), se añadieron fluoruro de potasio (280 mg, 4.82 mmol) y 2-bromo-1-(2-cloro-4-metoxifenil)etanona (847 mg, 3.22 mmol) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 690 mg del compuesto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.25 (br s, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

Intermediario 18

5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo

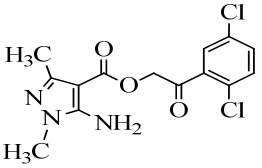


El intermediario del título se preparó por la reacción de 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (1.52g, 6.18 mmol) con ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 5.15 mmol) usando fluoruro de potasio (449 mg, 7.73 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 670 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.29 (br s, 2H), 6.26 (br s, 2H), 6.92-7.05 (m, 2H), 7.86 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H); ESI (*m/z*) 322 $(M+H)^+$.

Intermediario 19

5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,5-diclorofenil)-

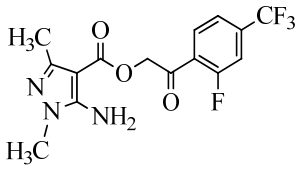
2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona (860 mg, 3.22 mmol) con ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3.22 mmol) usando fluoruro de potasio (280 mg, 4.82 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 510 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.26 (br s, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.87 (s, 1H); ESI (*m/z*) 342 $(M)^+$.

Intermediario 20

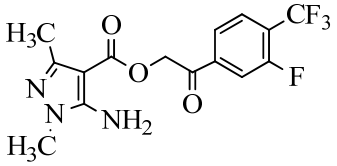
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-bromo-1-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etanona (881 mg, 3.09 mmol) con ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (400 mg, 2.57 mmol) usando fluoruro de potasio (224 mg, 3.86 mmol) en DMF seca (4.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 485 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H); ESI (*m/z*) 360 $(M+H)^+$.

Intermediario 21

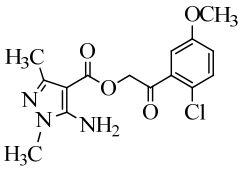
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 3.22 mmol y 2-bromo-1-[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]etanona (912 mg, 3.22 mmol) usando fluoruro de potasio (280 mg, 4.83 mmol) en DMF seca (5.0 mL) a RT según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 613 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 7.95-8.00 (m, 2H), 8.02-8.12 (m, 1H); ESI (*m/z*) 360 $(M+H)^+$.

Intermediario 22

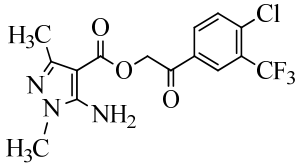
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-bromo-1-(2-cloro-5-metoxifenil)etanona (843 mg, 3.20 mmol) y ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (350 mg, 2.25 mmol) en la presencia de fluoruro de potasio (280 mg, 4.83 mmol) en DMF seca (3.5 mL) a RT según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 387 mg del compuesto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.25 (br s, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

Intermediario 23

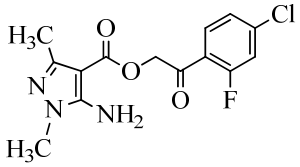
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (413 mg, 2.66 mmol) con 2-bromo-1-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (800 mg, 2.66 mmol) usando fluoruro de potasio (231 mg, 3.99 mmol) en DMF seca (4.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 513 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.25-8.31 (m, 2H); ESI (*m/z*) 376 $(M+H)^+$.

Intermediario 24

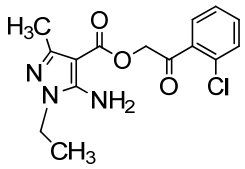
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.86 mmol) con 2-bromo-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanona (1.16 g, 4.63 mmol) usando fluoruro de potasio (335 mg, 0.33 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 850 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.36 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.34 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

Intermediario 25

5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-(dimetilamino)but-2-enoato de etilo (2.5 g, 13.71 mmol) con oxalato de etil hidrazina (2.0 g, 13.71 mmol) usando trietilamina (3.8 mL, 27.42 mmol) en etanol seco (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 980 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.86 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (960 mg, 4.86 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (1.25 ***M***, 7.30 mmol) en etanol (16 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 720 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.83 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 6.12 (br s, 2H), 11.69 (br s, 1H).

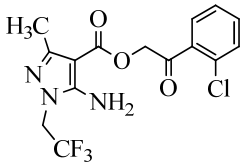
Etapa 3: 5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (470 mg, 2.78 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (779 mg, 3.33 mmol) usando fluoruro de potasio (243

mg, 4.17 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 720 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.88 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.08 (br s, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 2H), 7.65 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 26

5-Amino-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-(dimetilamino)but-2-enoato de etilo (2.5 g, 13.71 mmol) y (2,2,2-trifluoroetil)hidrazina (70% en agua, 2.2 g, 13.71 mmol) en etanol (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para proporcionar 1.12 g del producto como aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 (t, ***J*** = 7.5 Hz, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.25 (q, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 4.50 (q, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 5.31 (br s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1***H***-pirazol-4-carboxílico

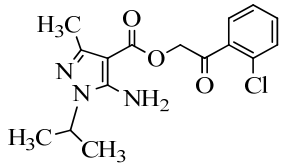
El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.1 g, 4.37 mmol) usando hidróxido de potasio (367 mg, 6.56 mmol) en agua y etanol (1:1, 9.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 720 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.35 (s, 3H), 4.28-4.35 (m, 2H), 5.28 (br s, 2H).

Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

La reacción del intermediario de la Etapa 2 (700 mg, 3.13 mmol) con bromuro de 2-clorofenilo (731 mg, 3.13 mmol) usando fluoruro de potasio (273 mg, 4.69 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 proporcionó 319 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 4.80-4.87 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H).

Intermediario 27

5-Amino-3-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-(dimetilamino)but-2-enoato de etilo (2.5 g, 13.71 mmol) con clorhidrato de isopropil hidrazina (1.51 g, 13.71 mmol) usando trietilamina (3.82 mL, 27.42 mmol) en etanol seco (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 1.87 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.04 (s, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.8 g, 8.520 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 8.5 mL, 10.21 mmol) en etanol (8.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario

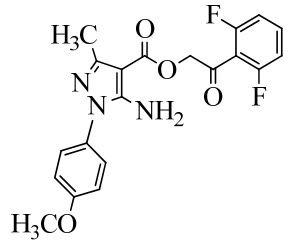
1 para producir 812 mg del producto como un sólido. δ 1.25 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 6H), 2.15 (s, 3H), 4.33-4.38 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 11.66 (br s, 1H).

Etapa 4: 5-Amino-3-metil-1-(propan-2-il)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (800 mg, 4.36 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.01 g, 4.36 mmol) usando fluoruro de potasio (380 mg, 6.54 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.03 g del producto como aceite viscoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (d, ***J*** = 6.3 Hz, 6H), 2.14 (s, 3H), 4.36-4.42 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.77 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 28

5-Amino-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato (2.0 g, 10.14 mmol) y clorhidrato de 4-metoxifenil)hidrazina (2.28 g, 13.05 mmol) usando trietilamina (1.84 mL, 13.05 mmol) en etanol seco (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para proporcionar 2.70 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.36 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.30 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 5.23 (br s, 2H),

6.98 (d, ***J*** = 9.3 Hz, 2H), 7.40 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxílico

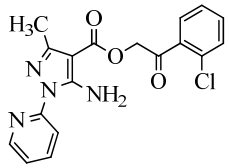
El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.65 g, 9.62 mmol) usando hidróxido de potasio (808 mg, 14.43 mmol) en agua (12 mL) y etanol (36 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.81 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.22 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 6.12 (s, 2H), 7.04 (d, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.40 (d, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 11.98 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

La reacción del intermediario de la Etapa 2 (600 mg, 3.61 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (685 mg, 2.91 mmol) usando fluoruro de potasio (211 mg, 3.63 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 710 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.21 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.06 (d, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (t, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.62-7.73 (m, 1H).

Intermediario 29

5-Amino-1-(piridin-2-il))-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo.



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(piridin-2-il)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato (1.5 g, 8.19 mmol) y 2-hidrazinilpiridina

(1.07 g, 9.82 mmol) usando trietilamina (1.15 mL, 8.19 mmol) en etanol seco (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para proporcionar 2.02 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.62 (br s, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H); APCI (m/z) 247(M+H)$^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

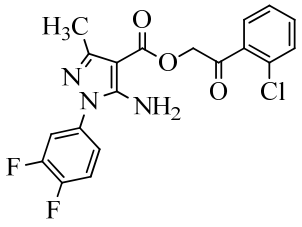
El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.0 g, 8.12 mmol) usando hidróxido de potasio (682 mg, 12.18 mmol) en agua (6.5 mL) y etanol (27 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.30 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.28 (s, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 12.07 (br s, 1H); APCI (m/z) 219 (M+H)$^+$.

Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo.

La reacción del intermediario de la Etapa 2 (800 mg, 3.66 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.02 g, 4.39 mmol) usando fluoruro de potasio (318 mg, 5.49 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 proporcionó 780 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.27 (s, 3H), 5.41 (br s, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H); APCI (m/z) 371 (M+H)$^+$.

Intermediario 30

5-Amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (3,4-difluorofenil)hidrazina (1.7 g, 13.64 mmol), (2*Z*)-2-ciano-3-metoxibut-2-enoato de etilo (1.9 g, 10.37 mmol) usando trietilamina (1.87 mL, 27.42 mmol) en etanol seco (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 1.83 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.39 (br s, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.42 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H); ESI (*m/z*) 282 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

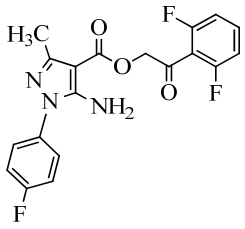
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.8 g, 6.40 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (626 mg, 11.18 mmol) en agua (9.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.5 g del producto como un sólido. ESI (*m/z*) 254 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 5-Amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

La reacción del intermediario de la Etapa 2 (600 mg, 2.37 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (553 mg, 2.35 mmol) usando fluoruro de potasio (206 mg, 3.55 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 proporcionó 626 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.23 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 5H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ESI (*m/z*) 406 $(M+H)^+$.

Intermediario 31

5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato (2.0 g, 10.91 mmol) y clorhidrato de (4-fluorofenil)hidrazina (2.13 g, 13.09 mmol) usando trietilamina (1.9 mL, 14.18 mmol) en etanol seco (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para proporcionar 2.68 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (t, ***J*** = 7.5 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.31 (q, ***J*** = 7.5 Hz, 2H), 5.28 (br s, 2H), 7.18 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H); ESI (***m/z***) 264 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

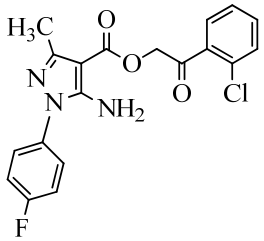
El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.6 g, 9.87 mmol) usando hidróxido de potasio (829 mg, 14.80 mmol) en agua (12 mL) y etanol (32 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 2.01 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.24 (s, 3H), 6.26 (s, 2H), 7.33 (t, ***J*** = 9.0 Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 12.03 (br s, 1H); APCI (***m/z***) 236 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo.

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (700 mg, 2.97 mmol) con bromuro de 2,6-difluorofenacilo (701 mg, 3.36 mmol) en la presencia de fluoruro de potasio (259 mg, 4.46 mmol) en DMF (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 756 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.22 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H); ESI (*m/z*) 390 $(M+H)^+$.

Intermediario 32

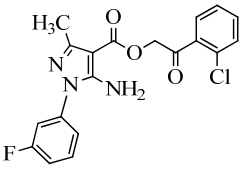
5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 3.40 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (793 mg, 3.40 mmol) usando fluoruro de potasio (296 mg, 5.11 mmol) en DMF seca (8 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 965 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.23 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.36 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.50-7.60 (m, 4H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); ESI (*m/z*) 388 $(M)^+$.

Intermediario

5-Amino-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo.



Etapa 1: 5-Amino-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada de (2*Z*)-2-ciano-3-metoxibut-2-enoato de etilo (1.5 g, 8.18 mmol) en etanol (15 mL) se añadieron 3-fluorofenilhidrazina (1.6 g, 9.82 mmol) y trietilamina (1.5 mL, 10.64 mmol) a RT. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se diluyó con agua fría (100 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó bajo vacío para obtener 1.82 g del compuesto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.31 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.41 (br s, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 1H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (1.8 g, 6.83 mmol) en etanol (22 mL) se añadió una solución de hidróxido de potasio (574 mg, 10.25 mmol) en agua (8.0 mL) a RT. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a RT y el etanol se recuperó bajo presión reducida. La mezcla acuosa concentrada se acidificó con ácido cítrico 1 N hasta pH 2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó bajo vacío para producir 1.31 g del producto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.23 (s, 3H), 6.43 (s, 2H), 7.20 (br s, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 12.12 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 236 $(M+H)^+$.

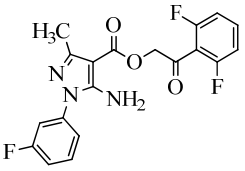
Etapa 3: 5-Amino-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (800 mg, 3.40 mmol) con bromuro de 2-clorofenacilo (935 mg, 4.08 mmol) usando fluoruro de potasio (296 mg,

5.10 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para obtener 1.1 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.38 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 5.48 (br s, 2H), 7.10 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.67 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H); ESI (***m/z***) 388 $(M)^+$.

Intermediario 34

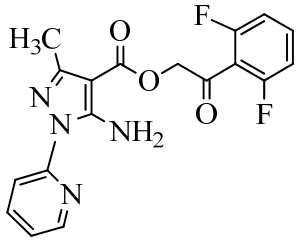
5-Amino-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-(3-fluorofenil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 1.97 mmol) con bromuro de 2,6-difluorofenacilo (557 mg, 2.36 mmol) en la presencia de fluoruro de potasio (172 mg, 2.96 mmol) a RT en DMF (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 660 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.38 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.50 (br s, 2H), 7.01 (t, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.05-7.13 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 2H); ESI (***m/z***) 390 $(M+H)^+$.

Intermediario 35

5-Amino-3-metil-1-(piridin-2-il)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

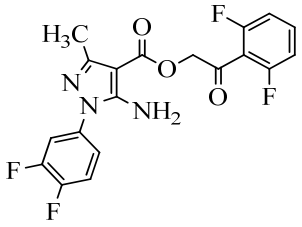


El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico con 2-

bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.1 g, 4.67 mmol) usando fluoruro de potasio (340 mg, 5.83 mmol) en DMF seca (8.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.08 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.65 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.51 (br s, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 7.67-7.83 (m, 4H).

Intermediario 36

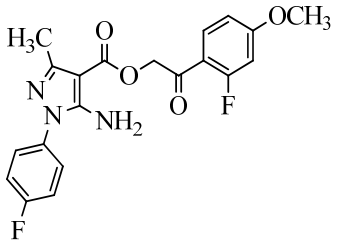
5-Amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 3.16 mmol) con bromuro de 2,6-difluorofenacilo (743 mg, 3.16 mmol) en la presencia de fluoruro de potasio (275 mg, 4.73 mmol) en DMF seca (8.0 mL) a RT según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 767 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.22 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.55-7.72 (m, 3H); ESI (m/z) 408 $(M+H)^+$.

Intermediario 37

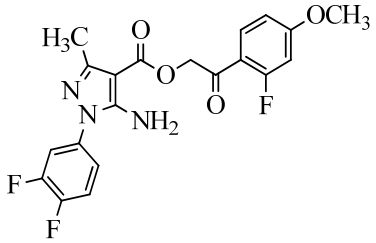
5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (1.05 g, 4.25 mmol) con ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 4.25 mmol) usando fluoruro de potasio (370 mg, 6.37 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 866 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.28 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.36 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.88 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H); ESI (*m/z*) 402 $(M+H)^+$.

Intermediario 38

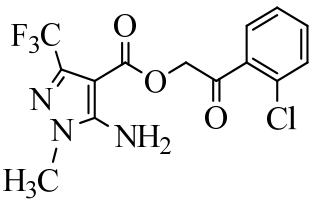
5-Amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (927 mg, 3.75 mmol) con ácido 5-amino-1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (950 mg, 3.75 mmol) usando fluoruro de potasio (327 mg, 5.63 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 879 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.28 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.88 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H).

Intermediario 39

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: Sodio-3-ciano-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-4-oxobut-2-en-2-olato.

A una suspensión agitada de sodio metálico (1.18 g, 51.72 mmol) en etanol (19 mL), se añadió lentamente cianoacetato de etilo (5.2 mL, 49.26 mmol) a RT y la mezcla se agitó durante 1 h. El trifluoroacetato de etilo (7.0 g, 49.26 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h a RT. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con hexano (20 mL). El solvente se evaporó bajo vacío para producir 11.3 g del producto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3): δ 1.23 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 4.11 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H).

Etapa 2: Etil-5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (11.0 g, 47.59 mmol) en carbonato de dimetilo (90 mL) se añadieron sulfato de metil hidrazina (13.72 g, 95.19 mmol), tamices moleculares (12 g) y ácido trifluoroacético (3.64 mL, 47.59 mmol) a RT. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtraron los tamices moleculares. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3.87 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.32 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.27 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 5.19 (br s, 2H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

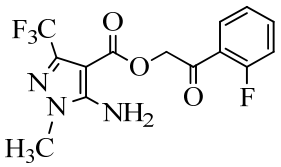
A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (3.8 g, 16.02 mmol) en etanol (16 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 16 mL, 24.03 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5.0 mL). La mezcla acuosa se acidificó con ácido cítrico 1 N hasta pH 3-4. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar 2.3 g del producto deseado. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.60 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 12.40 (s, 1H).

Etapa 4: 5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 3 (900 mg, 4.30 mmol) en DMF (9.0 mL) se añadieron 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.2 g, 5.16 mmol) y fluoruro de potasio (375 mg, 6.45 mmol) a RT. La mezcla se agitó durante la noche a RT. La mezcla de reacción se enfrió con agua (20 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó bajo vacío. El compuesto crudo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 1.03 g del intermediario del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.44-7.55 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

Intermediario 40

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4 carboxilato de 2-(2-fluorofenil)-2-oxoetilo

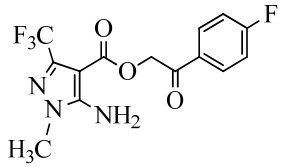


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (500 mg,

2.39 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluorofenil)etanona (622 mg, 2.86 mmol) usando fluoruro de potasio (208 mg, 4.30 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 642 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.35-7.47 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.90 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 41

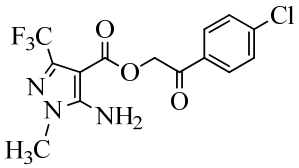
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4 carboxilato de 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.39 mmol) con 2-bromo-1-(4-fluorofenil)etanona (622 mg, 2.86 mmol) usando fluoruro de potasio (208 mg, 3.58 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 622 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.41 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 8.04-8.10 (m, 2H).

Intermediario 42

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4 carboxilato de 2-(4-clorofenil)-2-oxoetilo

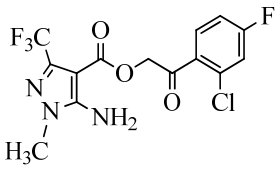


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg,

2.39 mmol) con 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona (669 mg, 2.86 mmol) usando fluoruro de potasio (208 mg, 3.58 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 760 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H).

Intermediario 43

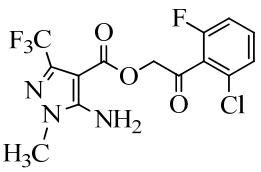
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 2.86 mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanona (866 mg, 3.44 mmol) usando fluoruro de potasio (250 mg, 4.30 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 722 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.40 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 6.6 Hz, 1H).

Intermediario 44

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-oxoetilo

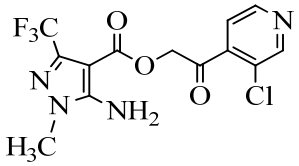


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido

5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (700 mg, 3.34 mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-6-fluorofenil)etanona (1.0 g, 4.01 mmol) usando fluoruro de potasio (291 mg, 5.02 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 567 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.62 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.32-7.50 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H).

Intermediario 45

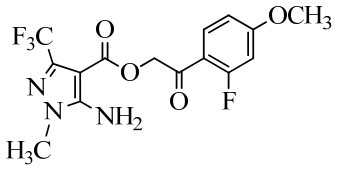
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(3-cloropiridin-4-il)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 4.78 mmol) con 2-bromo-1-(3-cloropiridin-4-il)etanona (2.12 g, 4.78 mmol) usando trietilamina (2.0 mL, 14.34 mmol) en acetonitrilo (24 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.06 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.62 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.75-7.78 (m, 1H), 8.70-8.72 (m, 1H), 8.81 (s, 1H).

Intermediario 46

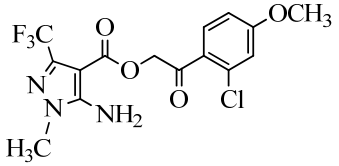
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (950 mg, 4.54 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (1.34 g, 5.45 mmol) usando fluoruro de potasio (396 mg, 6.81 mmol) en DMF seca (10.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.01 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.72 (br s, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.88 (t, J = 8.7 Hz, 1H); ESI (m/z) 377 $(M+H)^+$.

Intermediario 47

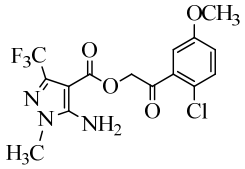
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (900 mg, 4.30 mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-4-metoxifenil)etanona (1.13 g, 4.29 mmol) usando fluoruro de potasio (375 mg, 6.44 mmol) en DMF seca (9.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 256 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H); APCI (m/z) 392 $(M+H)^+$.

Intermediario 48

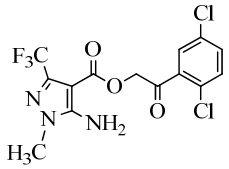
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 4.78 mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-5-metoxifenil)etanona (1.8 g, 4.78 mmol) usando fluoruro de potasio (416 mg, 7.17 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.2 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.72 (br s, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

Intermediario 49

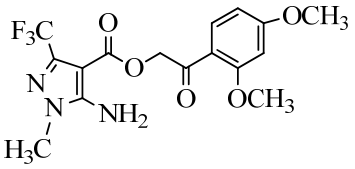
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,5-diclorofenil)-2-oxoetilo.



El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-bromo-1-(2,5-diclorofenil)etanona (1.27 g, 4.76 mmol) con ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 4.78 mmol) usando fluoruro de potasio (416 mg, 7.16 mmol) en DMF seca (10.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.12 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.60-7.67 (m, 2H), 7.89 (s, 1H).

Intermediario 50

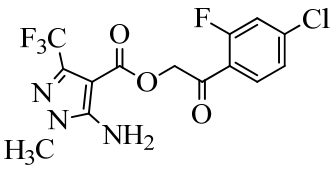
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxoetilo.



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (750 mg, 3.58 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-dimetoxifenil)etanona (1.11 g, 4.30 mmol) usando trietilamina (545 mg, 5.38 mmol) en acetonitrilo (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 940 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.68-6.71 (m, 4H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H); ESI (m/z) 388 $(M)^+$.

Intermediario 51

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-oxoetilo

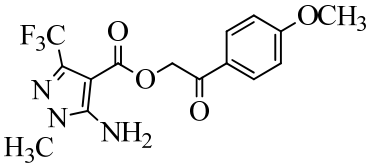


El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido (5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 4.78 mmol) con 2-bromo-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanona (1.2 g, 4.78 mmol) usando fluoruro de potasio (416 mg, 7.17 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.3 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.4 Hz, 1H); ESI (m/z) 402 $(M+H)^+$.

Intermediario 52

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(4-

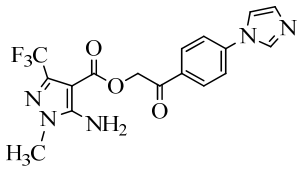
metoxifenil)-2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (2.0 g, 9.56 mmol) con 2-bromo-1-(4-metoxifenil)etanona (2.2 g, 9.56 mmol) usando fluoruro de potasio (833 mg, 14.34 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 2.31 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H).

Intermediario 53

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-2-oxoetilo

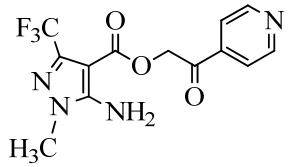


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 4.78 mmol) con bromhidrato de 2-bromo-1-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]etanona (1.65 g, 4.78 mmol) usando trietilamina (5.33 mL, 38.24 mmol) en acetonitrilo (24 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 286 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.88-7.93 (m, 3H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H).

Intermediario 54

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-oxo-

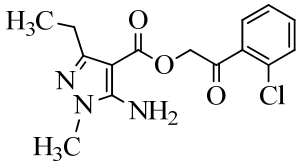
2-(piridin-4-il)etilo.



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 2.86 mmol) con 2-bromo-1-(piridin-4-il)etanona (803 mg, 2.86 mmol) usando trietilamina (3.2 mL, 22.95 mmol) en acetonitrilo (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 358 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.63 (s, 3H), 5.61 (s, 2H), 6.73 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

Intermediario 55

5-Amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 2-Ciano-3-etoxipent-2-enoato de etilo

A una solución agitada de cianoacetato de etilo (6.0 g, 53.04 mmol) en anhídrido acético (60 mL), ortopropionato de trietilo (11.73 mL, 58.34 mmol) se añadió a RT y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 5.1 g del producto del título como líquido viscoso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.99 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H).

Etapa 2: 5-Amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (2.7 g, 13.68 mmol) con metil hidrazina (742 µL, 13.68 mmol) en etanol seco (27 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 1.71 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, ***J*** = 7.8 Hz, 2H), 1.35 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 2.75 (q, ***J*** = 7.8 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.28 (q, ***J*** = 7.8 Hz, 2H), 5.04 (br s, 2H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 2 (1.7 g, 8.61 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 ***M***, 6 mL, 17.23 mmol) en etanol (17 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.51 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.18 (t, ***J*** = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (q, ***J*** = 7.8 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 5.86 (br s, 1H), 12.40 (s, 1H).

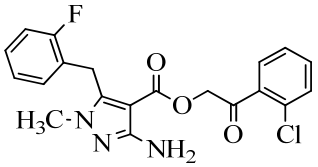
Etapa 4: 5-Amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (1.5 g, 4.30 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (2.48 g, 10.61 mmol) usando fluoruro de potasio (780 mg, 13.30 mmol) en DMF seca (15.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 650 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, ***J*** = 9.0 Hz, 3H), 2.70 (q, ***J*** = 9.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.64 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 2H).

Intermediario 56

3-Amino-5-(2-fluorobencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-

clorofenil)-2-oxoetilo.



Etapa 1: (2*Z*)-2-Ciano-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxibut-2-enoato de etilo

A una solución agitada de ácido (2-fluorofenil)acético (5.0 g, 32.44 mmol) en diclorometano (50 mL), se añadió cloruro de oxalilo (4.2 mL, 48.61 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida para obtener cloruro de (2-fluorofenil)acetilo (5.6 g, 32.45 mmol). El cianoacetato de etilo (3.46 mL, 32.53 mmol) se añadió a la suspensión agitada de hidruro de sodio (60% p/p, 2.6 g, 64.88 mmol) en THF (15 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de (2-fluorofenil)acetilo (5.6 g, 32.45 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con ácido sulfúrico 2N hasta pH 2-3. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 7.02 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 3.98 (s, 2H), 4.36 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 13.74 (s, 1H).

Etapa 2: 3-Cloro-2-ciano-4-[2-(fluorometil)fenil]but-2-enoato de etilo

A una solución agitada de 2-ciano-4-(2-fluorofenil)-3-hidroxibut-2-enoato de etilo (5.7 g, 22.88 mmol) en diclorometano (57 mL), oxicloruro fosforoso (2.3 mL, 25.16 mmol) y trietilamina 4.78 mL, 34.32 mmol) se añadieron a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se

enfrió a RT y se apagó con solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL). La capa se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 1.96 g del producto del título como líquido viscoso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.39 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 4.38 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 2H).

Etapa 3: 3-Amino-5-(2-fluorobencil)-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (1.0 g, 3.73 mmol) con metil hidrazina acuosa (86%, 800 µL, 3.73 mmol) en hidróxido de sodio acuoso al 10% (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 1.2 g del producto como aceite. El compuesto se llevó a la siguiente etapa sin purificación o caracterización.

Etapa 4: Ácido 3-amino-5-(2-fluorobencil)-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 3 (1.18 g, 4.25 mmol) usando hidróxido de potasio acuoso (4.0 mL, 6.38 mmol) en etanol (4.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 730 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-***d***$_6$): δ 3.60 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.90 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 1H), 7.08-7.26 (m, 5H).

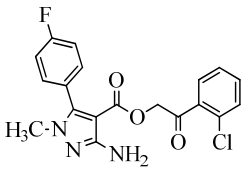
Etapa 5: 3-Amino-5-(2-fluorobencil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 4 (730 mg, 2.92 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (683 mg, 2.92 mmol) usando fluoruro de potasio (255 mg, 4.39 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 446 mg del producto como

un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.63 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.04-7.23 (m, 3H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.63 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 57

3-Amino-5-(4-fluorofenil)-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 2-Ciano-3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiprop-2-enoato de etilo

A una solución agitada de ácido 4-fluorobenzoico (20 g, 142.73 mmol) en DMF (5.0 mL) y diclorometano (200 mL), se añadió cloruro de oxalilo (25 mL, 285.46 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (300 mL). Cianoacetato de etilo (8.07 g, 71.30 mmol) y trietilamina (20 mL, 142.73 mmol) se añadieron a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a RT. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir 17.25 g del producto del título como aceite. El intermediario se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: 3-Cloro-2-ciano-3-(4-fluorofenil)prop-2-enoato de etilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (17.22 g, 73.21 mmol) en diclorometano seco (173 mL), oxicloruro de fosforilo (7.4 mL, 80.53 mmol) y trietilamina (15.5 mL, 109.81 mmol) se añadieron a RT. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó a la misma temperatura durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 5.0 N (100 mL). La mezcla se extrajo con

diclometano (2 x 200 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (200 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La evaporación completa del solvente produjo 7.0 g del producto del título como aceite. El intermediario se utilizó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: 3-Amino-5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (6.7 g, 26.41 mmol) en hidróxido de sodio acuoso 1.0 N (67 mL) se añadió sulfato de metil hidrazina (3.8 g, 26.41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para proporcionar 880 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.97 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.96 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.4 Hz, 2H).

Etapa 4: Ácido 3-amino-5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 3 (870 mg, 3.30 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 M, 3.3 mL, 4.95 mmol) en etanol (3.3 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 699 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.62 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 7.44 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 11.42 (br s, 1H).

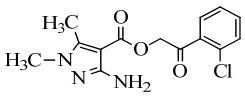
Etapa 5: 3-Amino-5-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 4 (690 mg, 2.933 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (821 mg, 3.52 mmol) usando fluoruro de potasio (255

mg, 4.40 mmol) en DMF seca (7 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 560 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.44 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 58

3-Amino-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 1-Benciliden-2-metilhidrazina

A una solución agitada de benzaldehído (4.0 g, 37.68 mmol) en etanol seco (6.3 mL), se añadió metil hidrazina (2.0 mL, 37.68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (300 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir 3.5 g del producto del título como aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.98 (s, 3H), 4.98 (s, 1H,) 7.20-7.38 (m, 3H), 7.51-7.60 (m, 3H).

Etapa 2: 2-Ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo

Una mezcla agitada de cianoacetato de etilo (10.0 g, 88.40 mmol) y ortoacetato de trietilo (17.90 mL, 96.77 mmol) en anhídrido acético (100 mL) se sometió a reflujo durante 24 h. El exceso de anhídrido acético se removió bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 2.7 g del producto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.15-4.35 (m, 4H).

Etapa 3: 3-Amino-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (2.7 g, 12.85 mmol) en tolueno seco (11 mL), se añadió intermediario de la Etapa 1 (1.5 g, 11.17 mmol) a RT y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a reflujo en una mezcla de etanol (15 mL) y ácido clorhídrico concentrado (1.5 mL) durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se trató con HCl 1.0 N (50 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para producir 730 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H).

Etapa 4: Ácido 3-amino-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

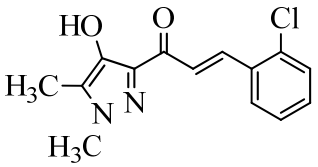
El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 3 (720 mg, 3.93 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 3.9 mL, 5.89 mmol) en etanol (4.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 515 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.34 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 11.38 (br s, 1H).

Etapa 5: 2-(2-clorofenil)-2-oxoetil-3-amino-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 4 (500 mg, 3.22 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (902 mg, 3.86 mmol) usando fluoruro de potasio (280 mg, 4.81 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 260 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.33 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 5.34 (br s, 4H), 7.41-7.50 (m, 1H), 7.58 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

Intermediario 59

3-(2-clorofenil)-1-(4-hidroxi-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona



Etapa 1: 1-(4-Hidroxi-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)etanona

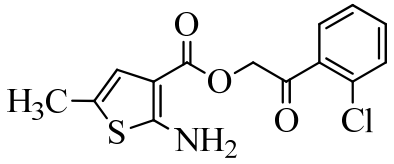
Se añadió Sulfato de metil hidrazina (2.0 g, 13.87 mmol) a una mezcla agitada de aldehído pirúvico (40% en agua, 14.9 mL, 83.24 mmol), ácido acético (1.2 mL, 20.80 mmol) y agua (22 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a RT y se diluyó con agua (100 mL). La capa se separó y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1.70 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.19 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.83 (br s, 1H).

Etapa 2: 3-(2-Clorofenil)-1-(4-hidroxi-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona

A una solución agitada de 2-clorobenzaldehído (380 µL, 3.24 mmol) en etanol seco (5.0 mL), se añadieron el intermediario de la Etapa 1 (500 mg, 3.24 mmol) y una solución de hidróxido de sodio (557 mg, 13.93 mmol) en etanol (5.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. Los solventes se recuperaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (100 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 455 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.23 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32-8.38 (m, 1H).

Intermediario 60

2-Amino-5-metiltiofen-3-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 2-Amino-5-metiltiofen-3-carboxilato de etilo

A una mezcla agitada de cianoacetato de etilo (10.0 g, 88.40 mmol), azufre (2.83 g, 88.40 mmol) y trietilamina (12.5 mL) en DMF seca (18 mL) se añadió lentamente una solución de propionaldehído (7.0 mL, 97.10 mmol) en etanol (3.2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se apagó con agua (100 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida para proporcionar 12 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.33 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.25 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 4.61 (br s, 2H), 6.62 (s, 1H).

Etapa 2: Ácido 2-amino-5-metiltiofen-3-carboxílico

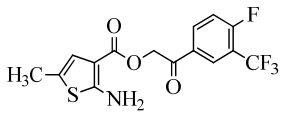
A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (2.5 g, 13.50 mmol) en THF (25 mL), agua (8.0 mL) y metanol (16.5 mL) se añadió solución acuosa de hidróxido de litio [preparada disolviendo hidróxido de litio (2.83 g, 67.54 mmol) en agua (42.5 mL)] a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para remover el solvente orgánico. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La capa se separó y la capa acuosa se acidificó con HCl 1.0 N hasta pH 4.0. El sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar 1.4 g del producto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.16 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 7.02 (br s, 2H), 11.74 (s, 1H).

Etapa 3: 2-(2-Clorofenil)-2-oxoetil-2-amino-5-metiltiofen-3-carboxilato

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (2.0 g, 12.72 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (3.56 g, 15.26 mmol) usando fluoruro de potasio (1.1 g, 19.08 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 3.05 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.26 (s, 3H), 4.62 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 61

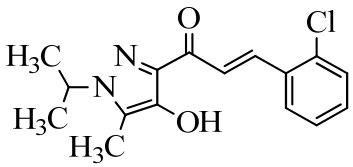
2-Amino-5-metiltiofen-3-carboxilato de 2-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 2-amino-5-metiltiofen-3-carboxílico (550 mg, 3.49 mmol) con 2-bromo-1-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (998 mg, 3.49 mmol) usando fluoruro de potasio (305 mg, 5.24 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 817 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H).

Intermediario 62

(2*E*)-3-(2-Clorofenil)-1-[4-hidroxi-5-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il]prop-2-en-1-ona



Etapa 1: 1-[4-Hidroxi-5-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-3-

il]etanona

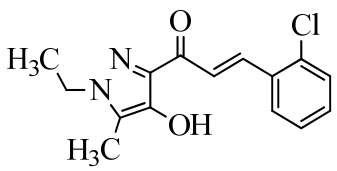
A una solución agitada de clorhidrato de isopropilhidrazina (1.0 g, 9.04 mmol) en agua (11 mL) se añadió solución acuosa de aldehído pirúvico (40%, 10 mL, 54.29 mmol) seguido de ácido acético (776 µL, 13.57 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3h. La mezcla se enfrió a RT y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener 715 mg del producto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.47 (d, ***J*** = 6.3 Hz, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.39-4.46 (m, 1H), 7.81 (s, 1H); APCI (***m/z***) 182 $(M)^+$.

Etapa 2: (2***E***)-3-(2-Clorofenil)-1-[4-hidroxi-5-metil-1-(propan-2-il)-1***H***-pirazol-3-il]prop-2-en-1-ona

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (360 mg, 1.97 mmol) en etanol (3.5 mL), 2-clorobenzaldehído (277 mg, 1.97 mmol) y una solución de hidróxido de sodio (339 mg, 8.49 mmol) en etanol (3.5 mL) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a RT. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para obtener 340 mg del producto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.52 (d, ***J*** = 6.3 Hz, 6H), 2.24 (s, 3H), 4.43-4.48 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).

Intermediario 63

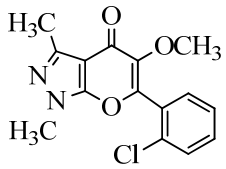
(2E)-3-(2-Clorofenil)-1-(1-etil-4-hidroxi-5-metil-1***H***-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona



A una solución agitada de 1-(1-etil-4-hidroxi-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)etanona (500 mg, 2.97 mmol) y 2-clorobenzaldehído (350 µL, 2.97 mmol) en etanol (5.0 mL) se añadió una solución de hidróxido de sodio (511 mg, 12.79 mmol) en etanol (5.0 mL) a RT y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se acidificó con HCl hasta pH 3. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2) y la capa orgánica se lavó con agua (100 mL x 2). La solución orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar 541 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.46 (t, ***J*** = 7.5 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.12 (q, ***J*** = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.32 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H).

Intermediario 64

6-(2-Clorofenil)-5-metoxi-1,3-dimetilpirano[2,3-c]pirazol-4(1*H*)-ona



Etapa 1: 1-(5-Hidroxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-2-metoxietanona

A una mezcla agitada de 2,5-dimetil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (2.6 g, 23.18 mmol) e hidróxido de calcio (6.9 g, 92.74 mmol) en 1,4-dioxano seco (60 mL), se añadió cloruro de metoxi acetilo (2.13 ml, 23.187 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a RT y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2-3. La mezcla se extrajo en acetato de etilo (200 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El sólido obtenido se cristalizó con acetato de etilo (10 mL) y n-hexano (5.0 mL) para producir 2.2 g del producto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.36 (s, 3H),

3.52 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 4.36 (s, 2H).

Etapa 2: 2-Clorobenzoato de etilo

A una solución agitada de ácido 2-clorobenzoico (6.0 g, 38.32 mmol) en etanol (60 mL), una cantidad catalítica de ácido sulfúrico se añadió a RT y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. El solvente se recuperó bajo presión reducida y el residuo se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar 6.4 g del compuesto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40 (t, ***J*** = 7.5 Hz, 3H), 4.40 (q, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.42 (q, ***J*** = 9.3 Hz, 2H), 7.81 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 1H).

Etapa 3: 1-(2-clorofenil)-3-(5-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-metoxipropan-1,3-diona

A una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% p/p, 800 mg, 20.01 mmol) en THF (10 mL), una solución del intermediario de la Etapa 1 (920 mg, 5.00 mmol) en THF (10 mL) se añadió a RT y la mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. El intermediario de la Etapa 2 (1.28 g, 7.02 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla se enfrió a RT, se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2-3 y se extrajo con cloroformo (100 mL x 4). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 447 mg del compuesto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.32 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.50 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H).

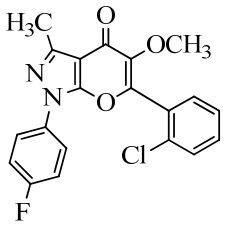
Etapa 4: 6-(2-Clorofenil)-5-metoxi-1,3-dimetilpirano[2,3-c]pirazol-4(1H)-ona

Una solución del intermediario de la Etapa 3 (435 mg, 1.35 mmol) en una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético (5.5 mL, 1:10)

se agitó durante la noche a 120 °C. La mezcla se enfrió a RT y se diluyó con agua (30 mL). El producto se extrajo en acetato de etilo (50 mL x 3) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 207 mg del compuesto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.58 (s, 3H), 3.77-3.82 (m, 6H), 7.40-7.56 (m, 4H); ESI (*m/z*) 305 $(M+H)^+$.

Intermediario 65

6-(2-Clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-3-metilpirano[2,3-c]pirazol-4(1*H*)-ona



Etapa 1: 2-(4-Fluorofenil)-5-metil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona

El compuesto del título se preparó por la reacción de acetoacetato de etilo (6.3 g, 48.40 mmol) con *N,N'*-diisopropiletilamina (8.0 mL, 49.12 mmol) y 4-fluorofenilhidrazina (7.87 g, 48.40 mmol) en etanol (35 mL) a RT según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 4.83 g del compuesto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.08 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 7.24 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.69-7.72 (m, 2H), 11.50 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 193 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 1-[1-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazol-4-il]-2-metoxietanona

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (4.3 g, 22.37 mmol) con cloruro de metoxi

acetilo (2.0 mL) en la presencia de hidróxido de calcio (6.63 g, 89.49 mmol) en 1,4-dioxano seco (60 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 64 para proporcionar 3.8 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.44 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.43 (s, 3H), 7.14 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.74-7.78 (m, 2H).

Etapa 3: 1-(2-Clorofenil)-3-[1-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1***H***-pirazol-4-il]-2-metoxipropan-1,3-diona

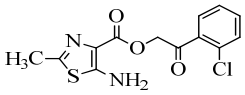
A una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% p/p, 1.21 g, 50.42 mmol) en THF (38 mL), una solución del intermediario de la Etapa 2 (2.0 g, 7.56 mmol) en THF (10 mL) se añadió a RT y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. El 2-clorobenzoato de etilo (1.94 g, 10.54 mmol) se añadió a la mezcla y la reacción se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2-3 y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). El extracto orgánico se secó bajo sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 1.44 g del compuesto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.54 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 7.14 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.35-7.58 (m, 4H), 7.72-7.78 (m, 2H), 15.26 (br s, 1H); ESI (***m/z***) 401 $(M-H)^-$.

Etapa 4: 6-(2-Clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-metoxi-3-metilpirano[2,3-c]pirazol-4(1H)-ona

Al intermediario de la Etapa 3 (1.4 g, 3.47 mmol), una mezcla de ácido sulfúrico y ácido acético (14 mL, 1:10) se añadió a RT. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 120 °C. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 3). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para producir 278 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.67 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.15 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.78-7.81 (m, 2H); ESI (***m/z***) 385 $(M)^+$.

Intermediario 66

5-Amino-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 2-Acetamido-2-cianoacetato de etilo

A una solución agitada de etil cianoglicoxalato-2-oxima (10 g, 70.37 mmol) en ácido acético glacial (50 mL), se añadió anhídrido acético (18 mL, 190 mmol) seguido de polvo de zinc (14.8 g, 225.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se neutralizó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se agitó con hexano y se filtró para producir 2.3 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.21 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H); APCI (m/z) 171 $(M+H)^+$.

Etapa 2: 5-Amino-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

El reactivo de Lawesson (2.85 g, 7.05 mmol) se añadió a una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (2.0 g, 11.75 mmol) en tolueno seco (25 mL) a RT y la mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a RT y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para producir 1.01 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.19 (br s, 2H); APCI (m/z) 187 $(M+H)^+$.

Etapa 3: Ácido 5-amino-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 5.36 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 M, 6.4 mL, 8.05 mmol) en etanol (18

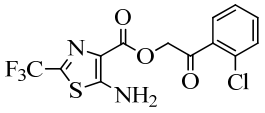
mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 532 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.38 (s, 3H), 7.14 (brs, 2H); APCI (*m/z*) 159 $(M+H)^+$.

Etapa 4: 5-Amino-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (500 mg, 3.16 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (885 mg, 3.79 mmol) usando fluoruro de potasio (275 mg, 4.74 mmol) en DMF seca (3.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 483 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.39 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.78 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H); APCI (*m/z*) 311 $(M+H)^+$.

Intermediario 67

5-Amino-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: Amino(ciano)acetato de etilo

A una suspensión de etil cianoglioxilato-2-oxima (10 g, 70.37 mmol) en agua (60 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) seguido del ditionato de sodio (34.30 g, 97.01 mmol) se añadieron a RT y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con cloroformo (200 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 3.85 g del producto del título como aceite. El producto obtenido se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: Ciano[(trifluoroacetil)amino]acetato de etilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (3.75

g, 29.26 mmol) en THF seco (38 mL), piridina seca (4.71 mL, 58.52 mmol) y anhídrido trifluoroacético (4.3 mL, 30.73 mmol) se añadieron por goteo a RT. La mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla se basificó usando bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (200 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró bajo presión reducida para producir 4.01 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.25 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 10.99 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (4.9 g, 21.87 mmol) en tolueno (60 mL), reactivo de Lawesson (5.30 g, 13.12 mmol) se añadió a RT y la mezcla se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a RT y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para producir 1.20 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.89 (s, 2H).

Etapa 4: Ácido 5-amino-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 3 (1.15 g, 4.79 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 M, 5.7 mL, 7.18 mmol) en etanol (16 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 630 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.39 (br s, 2H), 7.81 (br s, 1H).

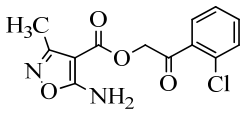
Etapa 5: 5-Amino-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 4 (620 mg, 2.92 mmol) con 2-bromo-1-(3-

clorofenil)etanona (820 mg, 3.50 mmol) usando fluoruro de potasio (255 mg, 4.38 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 470 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.48 (s, 2H), 7.45-7.56 (m, 1H), 7.61 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 2H).

Intermediario 68

5-Amino-3-metil-1,2-oxazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: Ácido 5-amino-3-metil-1,2-oxazol-4-carboxílico

A una solución agitada de 5-amino-3-metil-1,2-oxazol-4-carboxilato de etilo (1.66 g, 9.76 mmol) en etanol (30 mL), solución acuosa de hidróxido de potasio 1.25 M (8 mL, 14.64 mmol) se añadió a RT. La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. El solvente orgánico se recuperó bajo presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1N hasta pH-2. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (100 mL) y se secó bajo vacío para obtener 850 mg del compuesto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 3H), 7.58 (br s, 2H); APCI (m/z) 143 $(M+H)^+$.

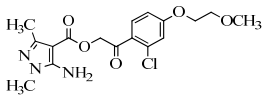
Etapa 2: 5-Amino-3-metil-1,2-oxazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

A una solución bien agitada del intermediario de la Etapa 1 (840 mg, 5.91 mmol) en DMF (9.0 mL) se añadieron fluoruro de potasio (516 mg, 8.86 mmol) y 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.66 g, 7.09 mmol) a RT. La mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. La reacción se enfrió con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (50 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar 1.35 g del compuesto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 5.33

(s, 2H), 7.51-7.60 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.85-7.88 (m, 2H); APCI (*m/z*) 295 $(M+H)^+$.

Intermediario 69

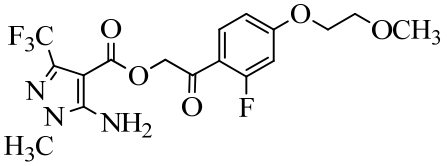
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[2-cloro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-oxoetilo



A una solución agitada de la etapa 3 del intermediario 9 (250 mg, 1.61 mmol) en DMF seca (3 ml), se añadió 2-bromo-1-[2-cloro-4-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (490 mg, 1.61 mmol) seguido de fluoruro de potasio (140 mg, 2.42 mmol) a RT y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se apagó con agua (75 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para proporcionar 360 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.66 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.21 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); APCI (m/z) 380 $(M-H)^-$.

Intermediario 70

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-oxoetilo

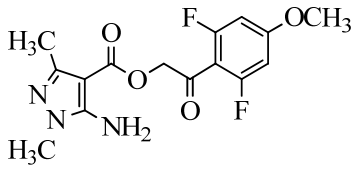


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg,

3.82 mmol) con 2-bromo-1-[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (1.11 g, 3.82 mmol) usando fluoruro de potasio (333 mg, 5.73 mmol) en DMF (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.18 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.32 (s, 3H), 3.66-3.70 (m, 5H), 4.23 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 2H), 7.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H).

Intermediario 71

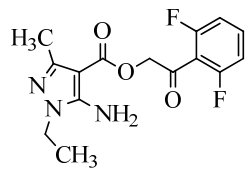
5-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El intermediario del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.86 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etanona (1.02 g, 3.86 mmol) usando fluoruro de potasio (336 mg, 5.79 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 579 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

Intermediario 72

5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

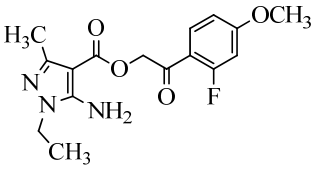


A una solución agitada de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-

pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.95 mmol) en DMF seca (5.0 ml), 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (693 mg, 2.95 mmol) y fluoruro de potasio (257 mg, 4.42 mmol) se añadieron a RT. La mezcla se agitó durante la noche a RT. La mezcla de reacción se enfrió con agua (75 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 100 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló bajo vacío y el residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para proporcionar 912 mg del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.82 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.24 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.69 (m, 1H); APCI (m/z) 322 $(M-H)^-$.

Intermediario 73

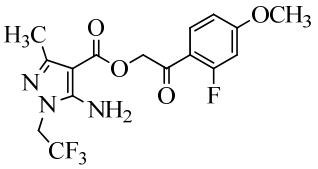
5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.54 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (875 mg, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (309 mg, 5.31 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 630 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.81-3.89 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.86 (t, J = 8.1 Hz, 1H).

Intermediario 74

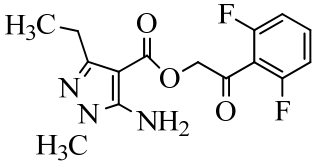
5-Amino-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.3 g, 5.82 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (1.43 g, 5.82 mmol) usando fluoruro de potasio (507 mg, 8.73 mmol) en DMF seca (13 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 910 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.19 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.81-4.89 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.69 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 1H); APCI (m/z) 388 (M-H)$^-$.

Intermediario 75

5-Amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada de (2Z)-2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de etilo (3.8 g, 19.3 mmol) en etanol (38 mL) se añadió sulfato de metil hidrazina (2.8 g, 19.3 mmol) seguido de *N*,*N*-diisopropiletilamina (6.6 mL, 38.6 mmol) a RT. La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. El etanol se evaporó bajo presión reducida y el residuo se basificó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (40 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna

de gel de sílice para producir 1.68 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

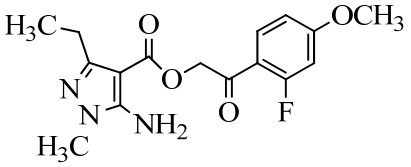
El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 2 (1.65 g, 8.36 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 6 mL, 16.73 mmol) en etanol (17 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 3.1 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.30 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.07 (s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 5.91 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.39 g, 5.91 mmol) usando fluoruro de potasio (525 mg, 8.87 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 840 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.06 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.53 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H).

Intermediario 76

5-Amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo

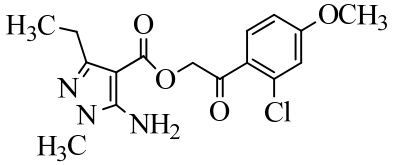


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido

5-amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1.5 g, 8.87 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (2.2 g, 8.87 mmol) usando fluoruro de potasio (775 mg, 13.30 mmol) en DMF seca (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.7 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.92-7.03 (m, 2H), 7.87 (t, J = 8.1 Hz, 1H); ESI (m/z) 336 $(M+H)^+$.

Intermediario 77

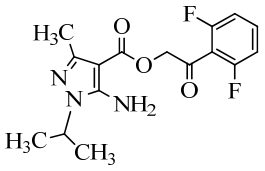
5-Amino-3-etil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (700 mg, 4.14 mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-4-metoxifenil)etanona (1.1 g, 4.14 mmol) usando fluoruro de potasio (360 mg, 6.21 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 900 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.55 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.1 Hz, 1H); ESI (m/z) 352 $(M)^+$.

Intermediario 78

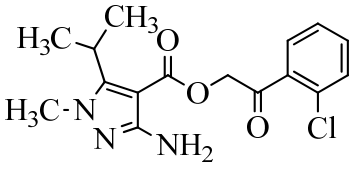
5-Amino-3-metil-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-3-metil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 4.36 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.02 g, 4.36 mmol) usando fluoruro de potasio (380 mg, 6.54 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 252 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 4.36-4.42 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H).

Intermediario 79

3-Amino-5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: (2Z)-2-Ciano-3-hidroxi-4-metilpent-2-enoato de etilo

A una suspensión de hidruro de sodio (60% p/p, 3.75 g, 93.84 mmol) en THF seco (78 mL), etilcianoacetato (5 mL, 46.92 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a RT. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a esta se añadió cloruro de isobutirilo (5.0 g, 46.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se enfrió con ácido sulfúrico 2N y se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 3). El extracto orgánico se secó bajo sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 8.9 g del compuesto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.37 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 3.08-3.17 (m, 1H), 4.34 (q, J

= 6.6 Hz, 2H), 13.78 (s, 1H).

Etapa 2: (2Z)-3-Cloro-2-ciano-4-metilpent-2-enoato de etilo

A una solución agitada de la reacción del intermediario de la Etapa 1 (8.9 g, 48.58 mmol) en diclorometano (90 mL), oxicloruro fosforoso (4.8 mL, 53.43 mmol) y trietilamina (10.15 mL, 72.87 mmol) se añadieron a RT. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a 50 ^{0}C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se apagó con solución saturada de bicarbonato de sodio (200 mL). La capa se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar 4.1 g del producto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25 (d, ***J*** = 6.6 Hz, 6H), 1.38 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 3H), 3.08-3.16 (m, 1H), 4.34 (q, ***J*** = 6.6 Hz, 2H).

Etapa 3: Ácido 3-amino-5-isopropil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Una mezcla del intermediario de la etapa 2 (4 g, 19.83 mmol) y metil hidrazina (913 µL, 19.83 mmol) en NaOH al 10% (40 ml) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con ice, se acidificó con HCl 1 N y el sólido obtenido se recolectó por filtración para producir 1.3 del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (d, ***J*** = 6.0 Hz, 6H), 3.10-3.19 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 11.11 (br s, 1H); APCI (***m/z***) 184 $(M+H)^{+}$.

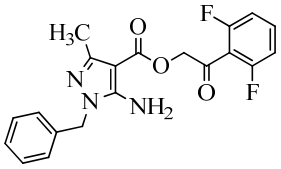
Etapa 4: 3-Amino-5-isopropil-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (600 mg, 3.27 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (761 mg, 3.27 mmol) usando fluoruro de potasio (285 mg, 4.91 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en

la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 545 mg del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 3.11-3.23 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 5.40 (s, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H); ESI (m/z) 335 $(M)^+$.

Intermediario 80

5-Amino-1-bencil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-bencil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada de (2Z)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (5.0 g, 27.3 mmol) en etanol (50 mL), diclorhidrato de bencilhidrazina (5.3 g, 27.3 mmol) seguido de *N*, *N*-diisopropiletilamina (14 mL, 81.9 mmol) se añadieron a RT. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C. El etanol se removió por evaporación y el residuo obtenido se basificó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 4.45 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 4.16 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23-7.35 (m, 3H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-bencil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (4.4 g, 16.9 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 20 mL, 33.96 mmol) según el

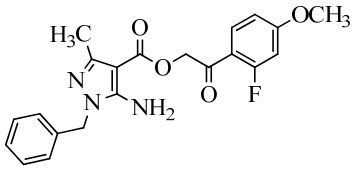
procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 3.3 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.15 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23-7.36 (m, 3H), 11.77 (br s, 1H); ESI (m/z) 232 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 5-Amino-1-bencil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 4.32 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.05 g, 4.32 mmol) usando fluoruro de potasio (380 mg, 6.48 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.45 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H), 7.64-7.69 (m, 1H); ESI (m/z) 386 $(M+H)^+$.

Intermediario 81

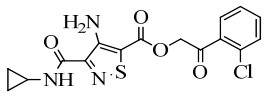
5-Amino-1-bencil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 4.32 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (1.07 g, 4.32 mmol) usando fluoruro de potasio (380 mg, 6.48 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.4 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.19 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.37 (m, 3H), 7.87 (t, J = 8.7 Hz, 1H); ESI (m/z) 398 $(M)^+$.

Intermediario 82

4-amino-3-(Ciclopropilcarbamoil)-1,2-tiazol-5-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: (2E)-2-Ciano-***N***-ciclopropil-2-(hidroxiimino)etanamida

Una solución de nitrito de sodio (6.94 g, 100.6 mmol) en agua (70 mL) a 5-10 °C, se añadió por goteo una solución agitada de 2-ciano-***N***-ciclopropilacetamida (5.0 g, 40.27 mmol) en ácido acético (10 mL). La reacción se agitó a 10 °C durante 8 h y luego a RT durante la noche. El sólido precipitado se filtró y se secó bien para obtener 1.53 g del producto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.56-0.68 (m, 4H), 2.71-2.75 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 14.64 (br s, 1H).

Etapa 2: (2E)-2-Ciano-***N***-ciclopropil-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}iminoetanamida

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (1.5 g, 9.79 mmol) en piridina (4.0 mL) a 5 °C se añadió cloruro de tosilo (2.01 g, 10.57 mmol) en porciones y la mezcla resultante se agitó durante la noche a RT. Se añadió etanol (15 mL) a la mezcla anterior, el sólido precipitado se filtró y se secó bien para proporcionar 1.69 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.60-0.72 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 1H), 7.54 (d, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 8.98 (s, 1H).

Etapa 3: 4-Amino-3-(ciclopropilcarbamoil)-1,2-tiazol-5-carboxilato de etilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (700 mg, 2.27 mmol) y etil-2-mercaptoacetato (300 µL, 2.73 mmol) en etanol (3.0 mL) a 0 °C se añadió morfolina (300 µL, 3.41 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (10

mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para proporcionar 678 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.66 (q, ***J*** = 6.0 Hz, 2H), 0.85 (q, ***J*** = 6.0 Hz, 2H), 1.34 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 3H), 2.81-2.88 (m, 1H), 4.34 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H); ESI (***m/z***) 256 $(M+H)^+$.

Etapa 4: Ácido 4-amino-3-(ciclopropilcarbamoil)-1,2-tiazol-5-carboxílico

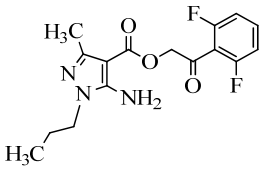
A una solución agitada del intermediario de la Etapa 3 (650 mg, 2.54 mmol) en etanol (2.5 mL), se añadió solución de hidróxido de potasio (213 mg, 3.81 mmol) en agua (2.5 mL). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2. El sólido precipitado se filtró y se secó bien para producir 462 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.61-0.67 (m, 4H), 2.79-2.83 (m, 1H), 3.61 (br s, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.77 (s, 1H); ESI (***m/z***) 226 $(M-H)^-$.

Etapa 5: 4-Amino-3-(ciclopropilcarbamoil)-1,2-tiazol-5-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 4 (450 mg, 1.98 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (552 mg, 2.37 mmol) usando fluoruro de potasio (172 mg, 2.97 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 565 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.67 (q, ***J*** = 6.0 Hz, 2H), 0.85 (q, ***J*** = 6.0 Hz, 2H), 2.81-2.86 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.74 (br s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.66 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 1H); ESI (***m/z***) 380 $(M+H)^+$.

Intermediario 83

5-Amino-3-metil-1-propil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-propil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (2.85 g, 15.6 mmol) con propilhidrazina (1.38 g, 18.68 mmol) usando *N,N'*-DIPEA (5.5 mL, 31.2 mmol) en etanol (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 3.15 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.15 (br s, 2H); ESI (*m/z*) 212 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-propil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (3.1 g, 14.7 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 20 mL, 29.44 mmol) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.25 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.81 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.63 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.12 (br s, 2H).

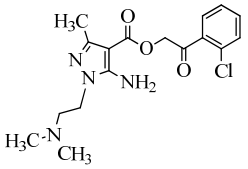
Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-propil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.2 g, 6.55 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.85 g, 7.85 mmol) usando fluoruro de potasio (570 mg, 9.80 mmol) en DMF seca (12 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.75 g del producto

como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.63 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.68 (m, 1H); ESI (*m/z*) 338 $(M+H)^+$.

Intermediario 84

5-Amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (7.0 g, 38.20 mmol) con 2-hidrazinil-*N,N*-dimetiletanamina (4.73 g, 45.85 mmol) usando *N*, *N*-diisopropiletilamina (13 mL, 76.41 mmol) en etanol seco (70 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 7.0 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.81 (br s, 2H), 4.11 (br s, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.34 (s, 2H); ESI (*m/z*) 241 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.2 g, 4.91 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 5 mL, 9.82 mmol) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.04 g del producto como un líquido. El intermediario se utilizó como tal en la siguiente etapa sin alguna purificación y caracterización adicional.

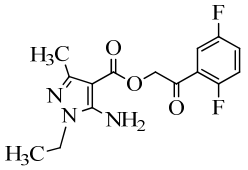
Etapa 3: 5-Amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-metil-1*H*-

pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.2 g, 5.65 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.3 g, 5.65 mmol) usando fluoruro de potasio (820 mg, 14.12 mmol) en DMF seca (12 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 890 mg del producto como un líquido espeso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.28 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.86-2.97 (m, 2H), 4.17 (br s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.46 (br s, 2H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.64 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H.

Intermediario 85

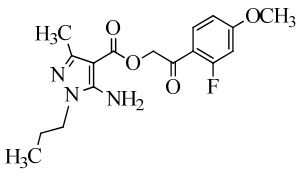
5-Amino-1-etil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (700 mg, 4.13 mmol) con 2-bromo-1-(2,5-difluorofenil)etanona (972 mg, 4.13 mmol) usando fluoruro de potasio (360 mg, 6.20 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 660 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H); APCI (***m/z***) 322 $(M-H)^-$.

Intermediario 86

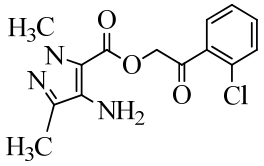
5-Amino-3-metil-1-propil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-3-metil-1-propil-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 5.46 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (1.62 g, 6.55 mmol) usando fluoruro de potasio (480 mg, 8.19 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.75 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.65 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.86 (t, J = 8.7 Hz, 1H). APCI (m/z) 350 $(M+H)^+$.

Intermediario 87

4-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 1,3-Dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

A una solución agitada de 2,4-dioxovalerato de etilo (5.0 g, 31.61 mmol) en diclorometano (50 mL), metil hidrazina (85%, 1.45 g, 31.61 mmol) se añadió por goteo a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 24 h y se sometió a reflujo durante otras 24 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (250 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 5.3 g del producto como aceite. El producto se utilizó como tal en la siguiente etapa sin alguna purificación y caracterización.

Etapa 2: Ácido 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

Una suspensión del intermediario de la Etapa 1 (5.3 g, 31.52 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (5%, 32 mL) se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl conc. hasta pH 2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó bien para obtener 3.67 g del producto deseado. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.87 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.71 (s, 1H).

Etapa 3: Ácido 1,3-dimetil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxílico

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (3.6 g, 25.68 mmol) en ácido sulfúrico conc. (26 mL) se añadió ácido nítrico conc. (2.3 mL) a -5 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y a RT durante 30 min. La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a RT y se apagó con agua enfriada con hielo (30 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó bien para obtener 3.2 g de una mezcla del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.57 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 7.07 (br s, 1H).

Etapa 4: 1,3-Dimetil-4-nitro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de la mezcla obtenida en el intermediario de la Etapa 3 (1.2 g, 6.48 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.8 g, 7.77 mmol) usando fluoruro de potasio (564 mg, 9.72 mmol) en DMF seca (12 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 4.19 g de una mezcla de los productos como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.52 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.57 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

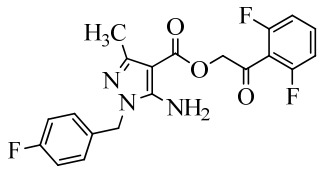
Etapa 5: 4-Amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 4 (2.5 g, 7.40 mmol) en acetato de etilo (25 mL) se añadió paladio sobre carbón (10%, 250 mg) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 24 h. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y se purificó por

cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 569 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.20 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.46 (d, ***J*** = 3.3 Hz, 3H), 7.68 (d, ***J*** = 7.5 Hz, 1H); APCI (***m/z***) 308 $(M+H)^+$.

Intermediario 88

5-Amino-1-(4-fluorobencil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(4-fluorobencil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2Z)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (1.65 g, 9.01 mmol) con (4-fluorobencil)hidrazina (1.5 g, 10.8 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (3.1 mL, 18.03 mmol) en etanol seco (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 1 para producir 2.40 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.34 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.26 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.00-7.13 (m, 2H), 7.15-7.27 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(4-fluorobencil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.35 g, 8.47 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 ***M***, 5 mL, 19.94 mmol) y etanol (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.5 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.08-7.22 (m, 4H), 11.65 (br s, 1H); ESI (m/z) 278 $(M+H)^+$.

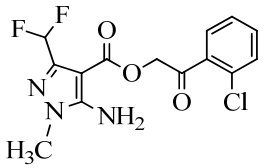
Etapa 3: 5-Amino-1-(4-fluorobencil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-

carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 4.01 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.15 g, 4.81 mmol) usando fluoruro de potasio (350 mg, 6.01 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.45 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.34 (s, 3H), 5.08 (s, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.95-7.08 (m, 4H), 7.14-7.27 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H); ESI (*m/z*) 404 $(M+H)^+$.

Intermediario 89

5-Amino-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: (*Z*)-3-Ciano-4-etoxi-1,1-difluoro-4-oxobut-2-en-2-olato de sodio

A una solución agitada de sodio (2.85 g, 124.01 mmol) en etanol (26 mL) se añadió cianoacetato de etilo (12.6 mL, 118.11 mmol) lentamente a RT y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 h. A esta mezcla se añadió difluoroacetato de metilo (13.0 g, 118.11 mmol) a RT y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo obtenido se trituró con hexano (75 mL). El solvente se evaporó bajo vacío para producir 25.3 g del producto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.96 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.83 (t, *J* = 55Hz, 1H).

Etapa 2: 5-Amino-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (25.0 g, 117.30 mmol) en carbonato de dimetilo (25 mL), sulfato de metil

hidrazina (33.8 g, 234.62 mmol), tamices moleculares (25 g) y ácido trifluoroacético (9.0 mL, 117.3 mmol) se añadieron a RT. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a RT y se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 8.1 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 3.58 (s, 3H), 4.21 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 6.47 (br s, 2H), 6.96 (t, ***J*** = 54 Hz, 1H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-3-(difluorometil)-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxílico

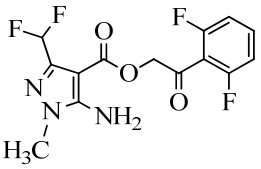
El compuesto del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 2 (8.0 g, 36.52 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 ***M***, 43 mL, 54.79 mmol) en etanol (120 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 4.3 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.56 (s, 3H), 6.36 (s, 2H), 6.96 (t, ***J*** = 55 Hz, 1H), 12.40 (s, 1H).

Etapa 4: 4-Amino-1-(difluorometil)-3-metil-1***H***-pirazol-5-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (2 g, 10.47 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (2.4 g, 10.47 mmol) usando fluoruro de potasio (912 mg, 15.70 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 3.31 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.60 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 6.97 (t, ***J*** = 54 Hz, 1H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.80 (d, ***J*** = 8.0 Hz, 1H).

Intermediario 90

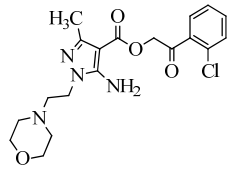
5-Amino-3-(difluorometil)-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1.2 g, 6.28 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.47 g, 6.28 mmol) usando fluoruro de potasio (547 mg, 9.42 mmol) en DMF seca (12 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.41 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.59 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.63-7.73 (m, 1H); APCI (*m/z*) 344 $(M-H)^-$.

Intermediario 91

5-Amino-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (18.5 g, 0.10 mmol) con 4-(2-hidraziniletil)morfolina (17.58 g, 0.12 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (34.8 mL, 0.20 mmol) en etanol seco (185 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 22.2 g del producto como un líquido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 4H), 2.57 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.25 (s, 2H); ESI (*m/z*) 283 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-

pirazol-4-carboxílico

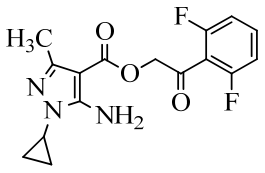
A una solución del intermediario de la Etapa 1 (22 g, 0.07 mmol) en etanol (155 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 ***M***, 77 mL, 0.311 mmol) a RT y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche y se añadió solución acuosa de hidróxido de potasio adicional (2.0 ***M***, 77 mL, 0.311 mmol) y se continuó la reacción a temperatura de reflujo durante otras 24 h. El solvente se evaporó completamente y se enfrió en baño de hielo y se acidificó con ácido cítrico 2N (pH 6-7) y se extrajo con acetato de etilo (3x 300 mL) y solvente de evaporación para producir 13.1 g del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.55 (t, ***J*** = 6.3 Hz, 2H), 3.89 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 2H), 11.89 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (13 g, 0.051 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (13.14 g, 0.056 mmol) usando fluoruro de potasio (4.46 g, 0.076 mmol) en DMF seca (130 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 15.1 g del producto como líquido espeso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 2.37-2.48 (m, 4H), 2.58 (t, ***J*** = 6.3 Hz, 2H), 3.48-3.61 (m, 4H), 3.94 (t, ***J*** = 6.3 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.58 (d, ***J*** = 3.9 Hz, 1H), 7.77 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H); ESI (***m/z***) 407 $(M+H)^+$.

Intermediario 92

5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

Clorhidrato de ciclopropilhidrazina (3.0 g, 27.32 mmol) se añadió a una solución agitada de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (5.0 g, 27.32 mmol) en etanol seco (50 mL) seguido de DIPEA (14 mL, 81.96 mmol) en etanol (50 mL) a RT. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante la noche a la RT. El etanol se removió bajo presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 mL). La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL) y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió bajo presión reducida y el compuesto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 4.0 g del producto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.05-1.09 (m, 4H), 1.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.99-3.06 (m, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 5.27 (br s, 2H); ESI (*m/z*) 210 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (3.9 g, 18.85 mmol) en etanol (30 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido de potasio (3.0 *M*, 10 mL, 37.70 mmol) a RT. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. El etanol se removió bajo presión reducida y el residuo obtenido se diluyó con agua (25 mL). La mezcla acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico 1N hasta pH 3-4. El sólido precipitado se recolectó por filtración para producir 2.0 g del producto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.86-0.91 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 11.71 (s, 1H); ESI (*m/z*) 182 $(M+H)^+$.

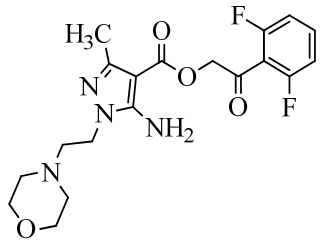
Etapa 3: 5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (1.0

g, 5.52 mmol) en DMF seca (10 mL), 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.55 g, 6.62 mmol) y fluoruro de potasio (480 mg, 8.28 mmol) se añadieron a RT. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT. La mezcla se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta pH 9 y el sólido precipitado se filtró. El sólido se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó y se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 1.15 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.86-0.92 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 3.13-3.18 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 6.3 Hz, 1H); ESI (m/z) 336 $(M+H)^+$.

Intermediario 93

5-Amino-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

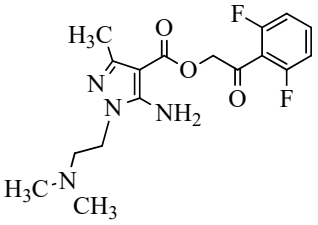


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-3-metil-1-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-4-carboxílico (2.0 g, 7.86 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (2.2 g, 9.43 mmol) usando fluoruro de potasio (502 mg, 8.64 mmol) en DMF seca (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.3 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.28 (s, 3H), 2.79-2.84 (m, 4H), 3.06-3.10 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.31-4.33 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.00 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 6.3 Hz, 2H); ESI (m/z) 409 $(M+H)^+$.

Intermediario 94

5-Amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de

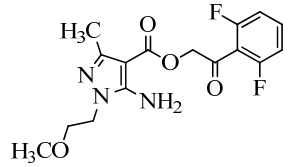
2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-[2-(dimetilamino)etil]-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1.4 g, 6.65 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.8 g, 7.91 mmol) usando fluoruro de potasio (420 mg, 7.25 mmol) en DMF seca (14 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 2.5 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, superpuesto con DMSO), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62-7.71 (m, 1H); APCI (m/z) 367 $(M+H)^+$.

Intermediario 95

5-Amino-1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2E)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (2.0 g, 10.9 mmol) con (2-metoxietil)hidrazina (1.08 g, 12.02 mmol) usando DIPEA (3.8 mL, 21.85 mmol) en etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.35 g del producto como un líquido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H),

3.22 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.11 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

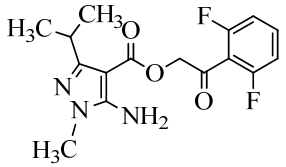
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.3 g, 5.78 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 4.0 mL, 11.40 mmol) en etanol (13 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 690 mg del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.08 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.57 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.89-3.98 (m, 2H), 6.08 (s, 2H).

Etapa 3: 5-Amino-1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (650 mg, 3.26 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (920 mg, 3.91 mmol) usando fluoruro de potasio (284 mg, 4.89 mmol) en DMF seca (6.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 260 mg del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.35 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 5.74 (br s, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 8.01 (s, 1H); APCI (*m/z*) 354 $(M+H)^+$.

Intermediario 96

5-Amino-1-metil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-metil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (1-metoxi-2-metilpropiliden)propanodinitrilo (2.0 g, 13.3 mmol) con sulfato de metil hidrazina (1.91 g, 13.3 mmol) usando DIPEA (4.6 mL, 26.32 mmol) en etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.35 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 2.74-2.82 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 6.43 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-metil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

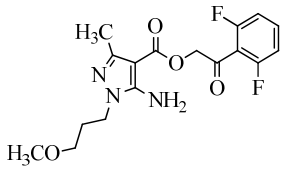
Al intermediario de la Etapa 1 (1.3 g, 7.92 mmol) se añadió una solución de hidróxido de sodio (3.16 g, 79.2 mmol) en agua (10 mL) y la mezcla se agitó durante la noche a 100 °C. Otro mismo lote de hidróxido de sodio se añadió y la mezcla se agitó adicionalmente durante 18 h. La mezcla se enfrió a RT y se diluyó con agua (10 mL). La mezcla acuosa se lavó con acetato de etilo (30 mL) y se acidificó con ácido cítrico 1N hasta pH 2-3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 725 mg del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.19-3.35 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 6.07 (s, 2H), 11.70 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-metil-3-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (700 mg, 3.82 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (990 mg, 4.20 mmol) usando fluoruro de potasio (335 mg, 5.73 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 625 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H).

Intermediario 97

5-Amino-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (3.5 g, 19.12 mmol) con (2-metoxipropil)hidrazina (1.99 g, 19.12 mmol) usando DIPEA (6.5 mL, 38.25 mmol) en etanol (35 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.70 g del producto como un líquido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.96 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.45 (br s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.70 g, 11.23 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 12.5 mL, 22.38 mmol) en etanol (27 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.85 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 5H), 3.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.09 (s, 2H), 11.75 (s, 1H).

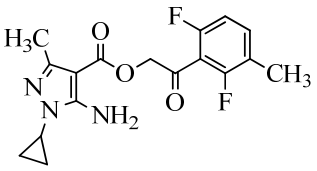
Etapa 3: 5-Amino-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 4.78 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-

difluorofenil)etanona (1.1 g, 4.78 mmol) usando fluoruro de potasio (410 mg, 7.05 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.18 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.02 (t, ***J*** = 6.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.31 (t, ***J*** = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.94 (t, ***J*** = 6.3 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.99 (t, ***J*** = 9.0 Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H).

Intermediario 98

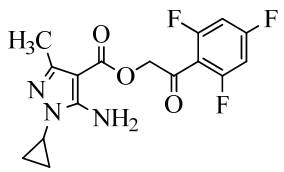
5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.76 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluoro-3-metilfenil)etanona (826 mg, 3.31 mmol) usando fluoruro de potasio (240 mg, 4.14 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 775 mg del producto como un aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.07-1.12 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.95-3.07 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.88 (t, ***J*** = 9.9 Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H); APCI (***m/z***) 350 $(M+H)^+$.

Intermediario 99

5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-oxo-2-(2,4,6-trifluorofenil)etilo

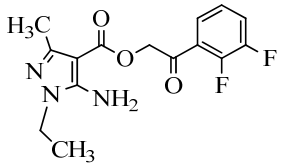


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido

5-amino-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.31 mmol) con 2-bromo-1-(2,4,6-trifluoro-fenil)etanona (1.0 g, 3.97 mmol) usando fluoruro de potasio (290 mg, 4.96 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 880 mg del producto como un aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06-1.13 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.01-3.07 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.76 (t, ***J*** = 8.4 Hz, 2H).

Intermediario 100

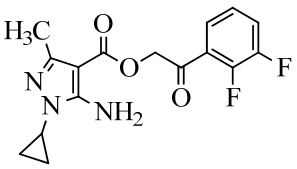
5-Amino-1-etil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,3-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (400 mg, 2.37 mmol) con 2-bromo-1-(2,3-difluorofenil)etanona (680 mg, 2.85 mmol) usando fluoruro de potasio (210 mg, 3.55 mmol) en DMF seca (4.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 635 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.38 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.88 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.10 (br s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H); ESI (***m***/***z***) 324 $(M+H)^+$.

Intermediario 101

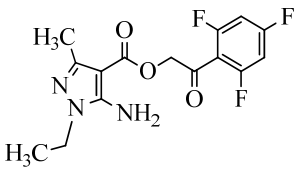
5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,3-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.76 mmol) con 2-bromo-1-(2,3-difluorofenil)etanona (880 mg, 3.31 mmol) usando fluoruro de potasio (240 mg, 4.14 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 696 mg del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84-0.98 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.33-7.44 (m, 1H), 7.67-7.78 (m, 2H).

Intermediario 102

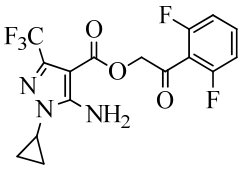
5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-oxo-2-(2,4,6-trifluorofenil)etilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.97 mmol) con 2-bromo-1-(2,4,6-trifluorofenil)etanona (910 mg, 3.56 mmol) usando fluoruro de potasio (260 mg, 4.45 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 880 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.75 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H). ESI (*m*/*z*) 342.26 $(M+H)^+$.

Intermediario 103

5-Amino-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-3-cloro-2-ciano-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (4.5 g, 19.78 mmol) con clorhidrato de ciclopropilhidrazina (3.0 g, 27.69 mmol) usando trietilamina (5.5 ml, 39.56 mmol) en etanol seco (45 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.62 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.09-1.18 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.11-3.17 (m, 1H), 4.28 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

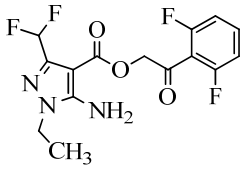
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.67 g, 6.34 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 4.2 mL, 12.68 mmol) en etanol (27 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.18 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.95-1.03 (m, 4H), 3.33-3.36 (m, 1H), 6.57 (s, 2H), 12.42 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.15 g, 4.89 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.38 g, 5.86 mmol) usando fluoruro de potasio (426 mg, 7.33 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.34 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93-1.04 (m, 4H), 3.29-3.35 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61-7.73 (m, 1H).

Intermediario 104

5-Amino-3-(difluorometil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: (2E)-3-cloro-2-ciano-4,4-difluorobut-2-enoato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de cianoacetato de etilo (5.0 g, 44.25 mmol) con difluoroacetato de etilo (5.7 mL, 54.31 mmol) usando sodio metálico (1.0 g, 44.25 mmol) en etanol seco (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 39 seguido del tratamiento con pentacloruro de fósforo (9.2 g, 44.25 mmol) en diclorometano (50 mL) para producir 3.2 g del producto deseado como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.39 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 4.38 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 6.68 (t, ***J*** = 53 Hz, 1H).

Etapa 2: 5-Amino-3-(difluorometil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (2.4 g, 11.45 mmol) con oxalato de etil hidrazina (1.7 g, 11.45 mmol) usando trietilamina (3.2 mL, 22.91 mmol) en etanol seco (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.5 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 6H), 3.97 (q, ***J*** = 7.5 Hz, 2H), 4.18 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 6.94 (t, ***J*** = 54 Hz, 1H).

Etapa 3: Ácido 4-amino-1-(difluorometil)-3-etil-1*H*-pirazol-5-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 2 (1.67 g, 6.84 mmol) usando solución

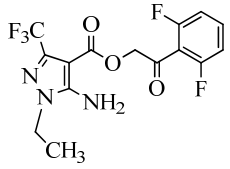
acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 5.0 mL, 13.71 mmol) en etanol (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 660 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.96 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.97 (t, *J* = 54.3 Hz, 1H), 12.31 (br s, 1H).

Etapa 4: 5-Amino-3-(difluorometil)-1-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (650 mg, 3.16 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (745 mg, 3.16 mmol) usando fluoruro de potasio (275 mg, 4.74 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 750 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.78-7.14 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 54 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H).

Intermediario 105

5-Amino-1-etil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-etil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-3-cloro-2-ciano-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (3.0 g, 13.18 mmol) con oxalato de etil hidrazina (1.97 g, 13.18 mmol) usando trietilamina (3.8 mL, 26.37 mmol) en etanol seco (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 900 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23

(t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-etil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

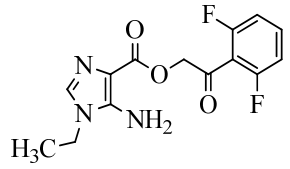
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (900 mg, 3.58 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 3.0 mL, 7.16 mmol) en etanol (9.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 565 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.98 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.57 (s, 2H), 12.38 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-etil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (550 mg, 2.46 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (695 mg, 2.95 mmol) usando fluoruro de potasio (214 mg, 3.69 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 275 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 4.01 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.60-7.74 (m, 1H).

Intermediario 106

5-Amino-1-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de

amino(ciano)acetato de etilo (3.6 g, 28.09 mmol) con trietilortoformiato (4.7 mL, 28.09 mmol) usando etilamina (2 *M* en MeOH, 14.5 mL, 28.09 mmol) en cianuro de metilo (70 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 7 para producir 1.15 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.82 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.15 (s, 1H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-etil-1*H*-imidazol-4-carboxílico

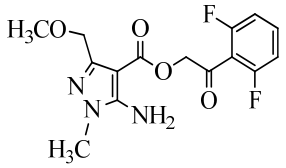
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.1 g, 6.00 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 3.0 mL, 9.00 mmol) en etanol (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 950 mg del producto como un sólido. El producto se utilizó como tal en la siguiente etapa sin caracterización.

Etapa 3: 5-Amino-1-etil-1*H*-imidazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (930 mg, 4.79 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.35 g, 5.75 mmol) usando fluoruro de potasio (420 mg, 7.18 mmol) en DMF seca (9.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 920 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.17-7.30 (m, 3H), 7.60-7.78 (m, 1H).

Intermediario 107

5-Amino-3-(metoximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-(metoximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (1,2-dimetoxietiliden)propanodinitrilo (1.95 g, 12.85 mmol) con sulfato de metil hidrazina (1.84 g, 12.18 mmol) usando DIPEA (4.4 mL, 25.6 mmol) en etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 980 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.43 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 4.40 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-(metoximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

Una suspensión del intermediario de la Etapa 1 (980 mg, 5.89 mmol) e hidróxido de sodio (3.0 g, 75.0 mmol) en agua (10 mL) se calentó a 90 °C durante 72 h. La mezcla se enfrió a RT y se acidificó con ácido cítrico 1N hasta pH 2-3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 mL x 2) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida para obtener 450 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.21 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 6.17 (s, 2H), 11.84 (br s, 1H).

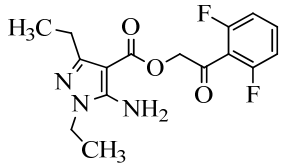
Etapa 3: 5-Amino-3-(metoximetil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (430 mg, 2.32 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (660 mg, 2.78 mmol) usando fluoruro de potasio (210 mg, 3.48 mmol) en DMF seca (4.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 380 mg del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.43 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 5.10 (br s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.99 (t, *J* = 10.5 Hz, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H).

Intermediario 108

5-Amino-1,3-dietil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-

2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1,3-dietil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*Z*)-2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de etilo (10 g, 50.74 mmol) con oxalato de etil hidrazina (7.61 g, 50.78 mmol) usando trietilamina (14.5 mL, 101.40 mmol) en etanol (100 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 7.4 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.40 (m, 6H), 2.74 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (q, ***J*** = 7.5 Hz, 2H), 4.26 (q, ***J*** = 7.5 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1,3-dietil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (7.3 g, 34.6 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 ***M***, 20 mL, 69.19 mmol) en etanol (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 2.8 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.03-1.22 (m, 6H), 2.58 (q, ***J*** = 7.8 Hz, 2H), 3.34-3.89 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 11.69 (br s, 1H).

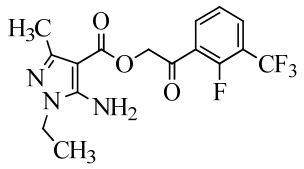
Etapa 3: 5-Amino-1,3-dietil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (750 mg, 4.09 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.15 g, 4.91 mmol) usando fluoruro de potasio (360 mg, 6.14 mmol) en DMF seca (7.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 820 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.19 (t, ***J*** = 7.5 Hz, 3H), 1.36 (t, ***J*** = 7.5 Hz, 3H), 2.72 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.98 (t, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.40-

7.50 (m, 1H).

Intermediario 109

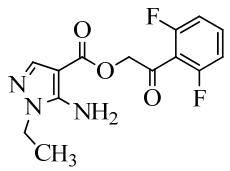
5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.95 mmol) con 2-bromo-1-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1.0 g, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (257 mg, 4.43 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 745 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H).

Intermediario 110

5-Amino-1-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-etil-*1H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2Z)-2-ciano-3-(dimetilamino)prop-2-enoato de etilo (2.0 g, 11.85 mmol) con oxalato de etil hidrazina (2.14 g, 14.26 mmol) usando *N,N'*-diisopropiletilamina (4.0 mL, 23.78 mmol) en etanol seco (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para

producir 2.1 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25-1.49 (m, 6H), 3.94 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 4.17-4.30 (m, 2H), 5.04 (br s, 2H), 7.62 (s, 1H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-etil-1***H***-pirazol-4-carboxílico

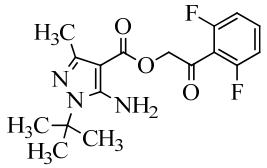
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.0 g, 1.18 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 ***M***, 7.0 mL, 23.66 mmol) en etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 820 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 3.89 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 11.67 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-etil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (500 mg, 3.54 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.6 g, 4.25 mmol) usando fluoruro de potasio (500 mg, 5.31 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 810 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 3.97 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.00 (t, ***J*** = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.68 (s, 1H).

Intermediario 111

5-Amino-1-***terc***-butil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-***terc***-butil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (5.0 g, 27.32 mmol) con clorhidrato de terc-butil hidrazina (3.45 g, 27.32 mmol) usando *N,N'*-diisopropiletilamina (14 mL, 81.96 mmol) en etanol (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 5.56 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.13 (s, 9H), 1.30-1.40 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-*terc*-butil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

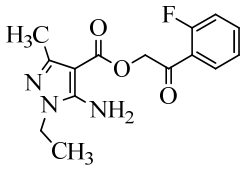
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (5.5 g, 24.41 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 18 mL, 36.61 mmol) en etanol (60 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 2.07 g del producto como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.49 (s, 9H), 2.12 (s, 3H), 6.05 (s, 2H), 11.76 (s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-*terc*-butil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (500 mg, 2.53 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (715 mg, 3.04 mmol) usando fluoruro de potasio (220 mg, 3.80 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 695 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.60 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 5.35 (br s, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 1H).

Intermediario 112

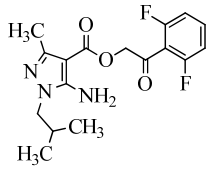
5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.95 mmol) con 2-bromo-1-[2-fluoro-fenil]etanona (770 mg, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (260 mg, 4.43 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 510 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.91 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 113

5-Amino-3-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (2.00 g, 10.92 mmol) con (2-metilpropil)hidrazina (1.15 g, 13.11 mmol) usando trietilamina (3.0 mL, 21.85 mmol) en etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.17 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.34 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.10 (br s, 1H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-

4-carboxílico

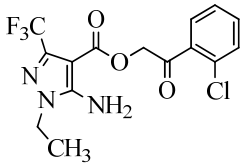
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.1 g, 4.88 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 ***M***, 4.0 mL, 7.32 mmol) en etanol (11 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 336 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 6H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 3.59 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 6.12 (s, 2H), 11.71 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(2-metilpropil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (330 mg, 1.67 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (472 mg, 2.00 mmol) usando fluoruro de potasio (145 mg, 2.51 mmol) en DMF seca (3.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 275 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 6H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 3.61 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.25 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H).

Intermediario 114

5-Amino-1-etil-3-(trifluorometil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

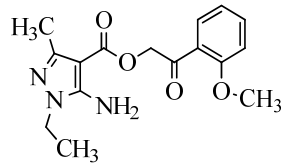


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 2.68 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil) etanona (755 mg, 3.22 mmol) usando fluoruro de potasio (235 mg, 4.03 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 653 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6):

δ 1.25 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 4.02 (q, ***J*** = 7.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.80 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H).

Intermediario 115

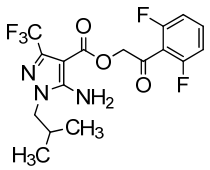
5-Amino-1-etil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.95 mmol) con 2-bromo-1-(2-metoxifenil)etanona (812 mg, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (257 mg, 4.43 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 656 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-***d***$_6$): δ 1.20 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.85 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.09 (t, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, ***J*** = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, ***J*** = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, ***J*** = 7.5 Hz, 1H).

Intermediario 116

5-Amino-1-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2***E***)-3-cloro-2-ciano-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (6.45 g, 28.36

mmol) con (2-metilpropil)hidrazina (2.5 g, 28.36 mmol) usando trietilamina (8.0 mL, 56.72 mmol) en etanol (60 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.31 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.94 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 6H), 1.33 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 2.15-2.34 (m, 1H), 3.70 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)-1***H***-pirazol-4-carboxílico

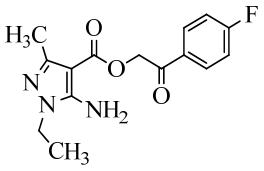
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.4 g, 5.01 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 ***M***, 5.0 mL, 7.51 mmol) en etanol (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 730 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84 (d, ***J*** = 6.3 Hz, 6H), 2.00-2.09 (m, 1H), 3.79 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 12.40 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-(2-metilpropil)-3-(trifluorometil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (500 mg, 1.99 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (561 mg, 2.38 mmol) usando fluoruro de potasio (173 mg, 2.98 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 435 mg del producto como un aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84 (d, ***J*** = 6.3 Hz, 6H), 2.00-2.10 (m, 1H), 3.81 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 7.26 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H).

Intermediario 117

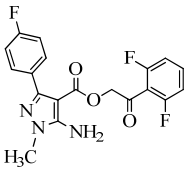
5-Amino-1-etil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(4-fluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.95 mmol) con 2-bromo-1-[4-fluorofenil]etanona (770 mg, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (257 mg, 4.43 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 650 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.00 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 7.19 (t, ***J*** = 8.7 Hz, 2H), 7.92-8.05 (m, 2H).

Intermediario 118

5-Amino-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-oxo-2-feniletilo



Etapa 1: 5-Amino-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1***H***-pirazol-4-carbonitrilo

A una solución agitada de 4-fluorobenzaldehído (2.0 g, 16.11 mmol) en metanol (80 mL) se añadió yodo (820 mg, 3.22 mmol) seguido de malonitrilo (1.1 g, 16.11 mmol) a RT y la mezcla se agitó durante 15 min. A esta mezcla se añadieron sulfato de metil hidrazina (2.35 g, 16.11 mmol) y ***N,N'***-diisopropiletilamina (2.75 mL, 16.11 mmol) y se agitó durante la noche a 60 °C. El solvente se removió bajo vacío y el residuo se diluyó con solución saturada de tiosulfato de sodio (30 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía de

columna de gel de sílice para producir 470 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.58 (s, 3H), 6.70 (s, 2H), 7.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

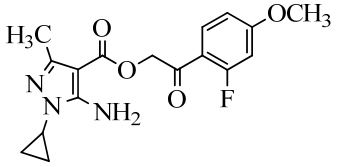
El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (2.4 g, 11.10 mmol) con hidróxido de sodio (5.0 g, 125 mmol) en agua (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 2.1 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.57 (s, 3H), 6.32 (s, 2H), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 11.85 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-(4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-oxo-2-feniletilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (700 mg, 2.97 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (770 mg, 3.27 mmol) usando fluoruro de potasio (260 mg, 4.46 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 490 mg del producto como un aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.70 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.94-7.08 (m, 4H), 7.47 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

Intermediario 119

5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo

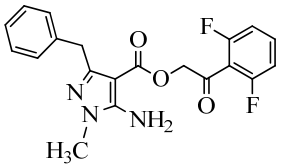


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 1.10 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etanona (327 mg, 1.32 mmol)

usando fluoruro de potasio (96 mg, 1.65 mmol) en DMF seca (2.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 256 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.90-1.12 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 6.93-7.06 (m, 2H), 7.87 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H).

Intermediario 120

5-Amino-3-bencil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-bencil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (1-metoxi-2-feniletiliden)propanodinitrilo (6.5 g, 3.26 mmol) con sulfato de metil hidrazina (4.70 g, 3.26 mmol) usando DIPEA (1.1 mL, 6.52 mmol) en etanol seco (65 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.45 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.46 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 7.15-7.38 (m, 5H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-bencil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

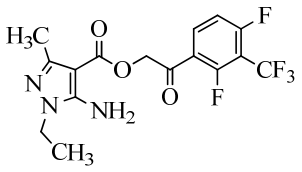
El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (2.4 g, 11.30 mmol) con hidróxido de sodio (5.0 g, 125 mmol) en agua (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 2.1 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.47 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H), 11.82 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-bencil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (800 mg, 3.45 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (900 mg, 3.80 mmol) usando fluoruro de potasio (300 mg, 5.17 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 900 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.48 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.16-7.30 (m, 6H), 7.64-7.70 (m, 2H).

Intermediario 121

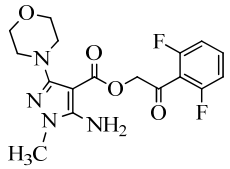
5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.95 mmol) con 2-bromo-1-[2,4-difluoro-3-(trifluorometil)fenil]etanona (1.07 g, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (257 mg, 4.43 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 338 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.57 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 8.23-8.29 (m, 1H).

Intermediario 122

5-Amino-1-metil-3-(morfolin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: [(Metilsulfanil)(morfolin-4-il)metiliden]propanodinitrilo

A una solución agitada de 2-[bis(metiltio)metilen]malononitrilo (7.3 g, 42.87 mmol) en alcohol isopropílico (50 mL), se añadió morfolina (3.8 mL, 42.87 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se agitó en éter dietílico (50 mL) durante 30 min. El sólido obtenido se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener 8.23 g del producto deseado. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.62 (s, 3H), 3.75-3.95 (m, 8H).

Etapa 2: 5-Amino-1-metil-3-(morfolin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (3.8 g, 18.15 mmol) con sulfato de metil hidrazina (2.6 g, 18.15 mmol) usando trietilamina (5.1 mL, 36.3 mmol) en alcohol isopropílico (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 630 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.00-3.15 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 4H), 5.36 (s, 2H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1-metil-3-(morfolin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.4 g, 6.75 mmol) con hidróxido de sodio (3.0 g, 75 mmol) en agua (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 342 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.00-3.15 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 4H), 5.22 (s, 2H).

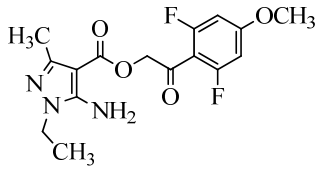
Etapa 4: 5-Amino-1-metil-3-(morfolin-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del

intermediario de la Etapa 3 (340 mg, 1.50 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (424 mg, 1.80 mmol) usando fluoruro de potasio (130 mg, 2.25 mmol) en DMF seca (4.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 120 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.00-3.15 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.65-3.75 (m, 4H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 6.45-6.48 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H), 7.59-7.65 (m, 1H).

Intermediario 123

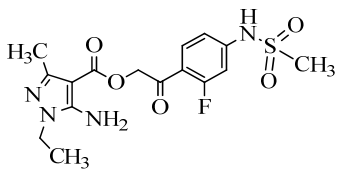
5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 4.73 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)etanona (1.25 g, 4.73 mmol) usando fluoruro de potasio (412 mg, 7.09 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.25 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.79-3.95 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.87 (d, J = 11.7 Hz, 2H).

Intermediario 124

5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-{2-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-oxoetilo

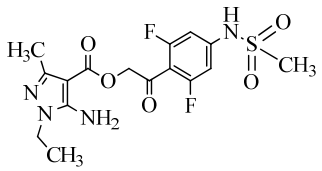


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido

5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (700 mg, 4.13 mmol) con ***N***-[4-(bromoacetil)-3-fluorofenil]metansulfonamida (1.40 g, 4.55 mmol) usando fluoruro de potasio (360 mg, 6.20 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.10 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.85 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.85-7.95 (m, 1H), 10.71 (s, 1H).

Intermediario 125

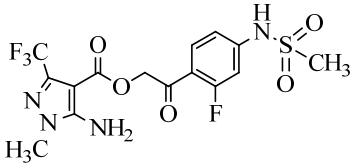
5-Amino-1-etil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-{2,6-difluoro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (700 mg, 4.13 mmol) con ***N***-[4-(bromoacetil)-3,5-difluorofenil]metansulfonamida (1.6 g, 4.97 mmol) usando fluoruro de potasio (360 mg, 6.20 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 610 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.37 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.86 (q, ***J*** = 7.8 Hz, 2H), 5.08 (br s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.84 (d, ***J*** = 10.2 Hz, 2H).

Intermediario 126

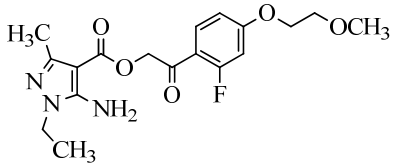
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-{2-fluoro-4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (650 mg, 3.11 mmol) con ***N***-[4-(bromoacetil)-3-fluorofenil]metansulfonamida (1.06 g, 3.42 mmol) usando fluoruro de potasio (275 mg, 4.66 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 760 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.19 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.72 (s, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 1H), 10.71 (s, 1H).

Intermediario 127

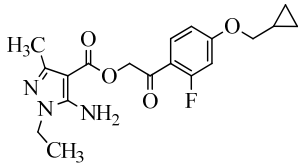
5-Amino-1-etil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.54 mmol) con 2-bromo-1-[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]etanona (1.00 g, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (309 mg, 5.32 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.05 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.67 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 6.95 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, ***J*** = 13.2 Hz, 1H), 7.85 (t, ***J*** = 9.0 Hz, 1H); APCI (***m/z***) 380 $(M+H)^+$.

Intermediario 128

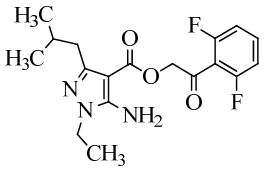
5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluorofenil]-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (600 mg, 3.54 mmol) con 2-bromo-1-[4-(ciclopropilmetoxi)-2-fluorofenil]etanona (1.00 g, 3.54 mmol) usando fluoruro de potasio (308 mg, 5.31 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.02 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.30-0.35 (m, 2H), 0.54-0.59 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.25 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.83 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 6.85-7.00 (m, 2H), 7.82 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H); APCI (*m/z*) 375 $(M+H)^+$.

Intermediario 129

5-Amino-1-etil-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-etil-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(1-metoxi-3-metilbutiliden)malononitrilo (6.7 g, 40.85 mmol) con oxalato de etilhidrazina (6.1 g, 40.85 mmol) usando trietilamina (11.5 mL, 81.7 mmol) en etanol (70 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 5.67 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.16 (t, *J* = 7.2

Hz, 3H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.44 (br s, 2H).

Etapa 2: 5-Amino-1-etil-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida

Una solución del intermediario de la Etapa 1 (5.6 g, 29.13 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (60 mL, 11.6 g, 291.3 mmol) se agitó a 100 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió a RT y se lavó con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua (200 mL y se concentró bajo presión reducida para producir 4.3 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.84-2.00 (m, 1H), 2.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.11 (s, 2H), 6.45 (br s, 2H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1-etil-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

Una solución del intermediario de la Etapa 2 (4.3 g, 20.50 mmol) en hidróxido de sodio acuoso (60 mL, 8.0 g, 205.0 mmol) se agitó a 100 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a RT y se lavó con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico 1N hasta pH 3-4. La mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 3.2 g del producto del título como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.16 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.74-1.80 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 11.90 (br s, 1H).

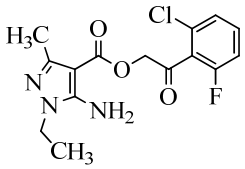
Etapa 4: 5-Amino-1-etil-3-(2-metilpropil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (600 mg, 2.84 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (801 mg, 3.41 mmol) usando fluoruro de potasio (248 mg, 4.26 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito

en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 251 mg del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.17 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.86-1.92 (m, 1H), 2.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H); APCI (m/z) 366 $(M+H)^+$.

Intermediario 130

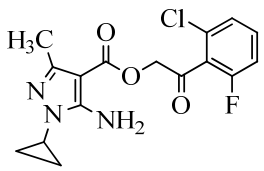
5-Amino-1-etil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.95 mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-6-fluorofenil)etanona (820 mg, 3.25 mmol) usando fluoruro de potasio (260 mg, 4.42 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 560 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.83 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 1H); APCI (m/z) 340 $(M+H)^+$.

Intermediario 131

5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-6-fluorofenil)-2-oxoetilo

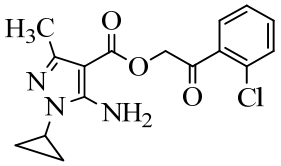


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1.65

mmol) con 2-bromo-1-(2-cloro-6-fluorofenil)etanona (416 mg, 1.65 mmol) usando fluoruro de potasio (145 mg, 2.47 mmol) en DMF seca (3.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 240 mg del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.85-0.98 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 3.13-3.21 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.29 (br s, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.53-7.60 (m, 1H).

Intermediario 132

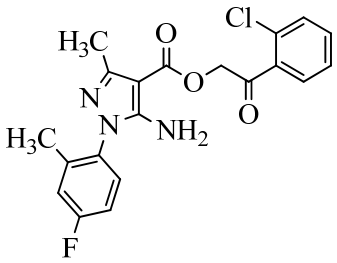
5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2.78 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (645 mg, 2.78 mmol) usando fluoruro de potasio (245 mg, 4.17 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 880 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.86-0.97 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 6.30 (br s, 2H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.59 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

Intermediario 133

5-Amino-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (2.0 g, 10.92 mmol) con clorhidrato de (4-fluoro-2-metilfenil)hidrazina (2.2 g, 12.01 mmol) usando trietilamina (3.4 mL, 24.04 mmol) en etanol seco (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.93 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.05 (br s, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.4 g, 5.01 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 15 mL, 20.9 mmol) en etanol (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.7 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.04 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 6.02 (s, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 2H), 11.85 (br s, 1H).

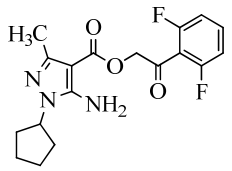
Etapa 3: 5-Amino-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (600 mg, 2.40 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (620 mg, 2.64 mmol) usando fluoruro de potasio (210 mg, 3.60 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en

la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 800 mg del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.05 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.16 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 134

5-Amino-1-ciclopentil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclopentil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato (4.20 g, 22.87 mmol) con clorhidrato de ciclopentilhidrazina (3.1 g, 22.87 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (7.9 mL, 45.76 mmol) en etanol seco (42 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 4.08 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.46-1.62 (m, 2H), 1.67-1.98 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 4.14 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.42-4.58 (m, 1H), 6.15 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclopentil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (4.0 g, 16.87 mmol) usando hidróxido de potasio (1.4 g, 25.32 mmol) en agua (20 mL) y etanol (55 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.72 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.48-1.62 (m, 2H), 1.66-1.95 (m, 6H), 2.14 (s, 3H), 4.45-4.52 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 11.67 (s, 1H).

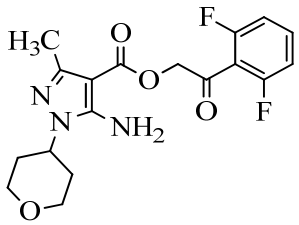
Etapa 3: 5-Amino-1-ciclopentil-3-metil-1*H*-pirazol-4-

carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 4.78 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.1 g, 4.78 mmol) usando fluoruro de potasio (417 mg, 7.18 mmol) en DMF anhidra (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.25 g del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.47-1.64 (m, 2H), 1.67-2.00 (m, 6H), 2.12 (s, 3H), 4.48-4.58 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H).

Intermediario 135

5-Amino-3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (2.5 g, 13.66 mmol) con clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-ilhidrazina (2.5 g, 16.39 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (5.8 mL, 34.15 mmol) en etanol seco (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.7 g del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.64-1.72 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.20-4.34 (m, 1H), 6.23 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

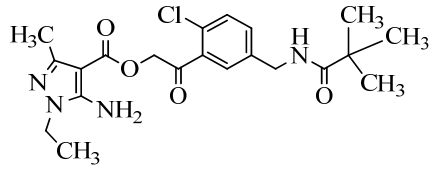
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.6 g, 10.26 mmol) usando hidróxido de potasio (1.20 g, 20.52 mmol) en agua (13 mL) y etanol (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.2 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.74 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 3.30-3.44 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.18-4.30 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 11.72 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (600 mg, 2.66 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (630 mg, 2.66 mmol) usando fluoruro de potasio (235 mg, 3.99 mmol) en DMF anhidra (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 730 mg del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.74 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.20-4.36 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.68 (m, 1H).

Intermediario 136

5-Amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-5-(pivalamidometil)fenil)-2-oxoetilo

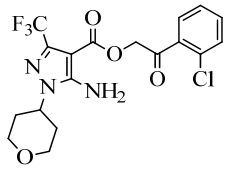


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (268 mg, 1.58 mmol) con *N*-[3-(bromoacetil)-4-clorobencil]-2,2-dimetilpropanamida (550 mg, 1.58 mmol) usando fluoruro de potasio (138 mg, 2.38 mmol) en DMF anhidra (3.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario

1 para proporcionar 520 mg del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 1.19 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 3.84 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.28 (br s, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H).

Intermediario 137

5-Amino-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-3-cloro-2-ciano-4,4,4-trifluorobut-2-enoato (8.0 g, 35.2 mmol) con clorhidrato de tetrahidro-2H-piran-4-ilhidrazina (5.3 g, 35.2 mmol) usando trietilamina (12.5 mL, 87.0 mmol) en etanol seco (80 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 3.3 g del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.70-1.94 (m, 4H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.90-4.04 (m, 2H), 4.17 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.38-4.50 (m, 1H), 6.70 (s, 2H); APCI (m/z) 308 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (3.2 g, 10.41 mmol) usando hidróxido de potasio (1.15 g, 20.82 mmol) en agua (10 mL) y etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.5 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.70-1.95 (m, 4H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.38-

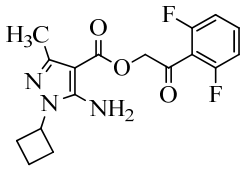
4.50 (m, 1H), 6.66 (s, 2H), 12.42 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 278 $(M-H)^-$.

Etapa 3: 5-Amino-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (600 mg, 2.14 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (500 mg, 2.14 mmol) usando fluoruro de potasio (190 mg, 3.21 mmol) en DMF anhidra (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.1g del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.74-2.00 (m, 4H), 3.41 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 3.90-4.01 (m, 2H), 4.38-4.50 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); APCI (*m/z*) 432 $(M+H)^+$.

Intermediario 138

5-Amino-1-ciclobutil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclobutil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (10.0 g, 54.58 mmol) con clorhidrato de ciclobutilhidrazina (6.55 g, 54.58 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (19 mL, 109.17 mmol) en etanol seco (65 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.79 g del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.60-1.80 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.35-2.56 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.65-4.73 (m, 1H), 6.16 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclobutil-3-metil-1*H*-pirazol-4-

carboxílico

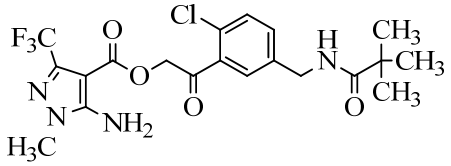
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.75 g, 12.33 mmol) usando hidróxido de potasio (1.40 g, 24.66 mmol) en agua (20 mL) y etanol (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.72 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.60-1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.15-2.30 (m, 2H), 2.38-2.54 (m, 2H), 4.60-4.74 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 11.72 (s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-ciclobutil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.7 g, 8.71mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (2.05 g, 8.71 mmol) usando fluoruro de potasio (760 mg, 13.06 mmol) en DMF anhidra (17 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.97 g del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-1.80 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.38-2.57 (m, 2H), 4.65-4.76 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.62-7.73 (m, 1H).

Intermediario 139

5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-5-(pivalamidometil)fenil)-2-oxoetilo

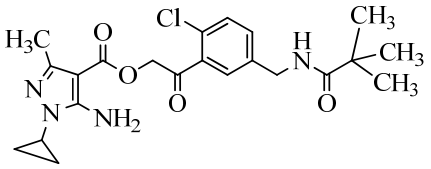


El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (482 mg, 2.30 mmol) con *N*-[3-(bromoacetil)-4-clorobencil]-2,2-dimetilpropanamida (800 mg, 2.30 mmol) usando fluoruro de potasio (201 mg, 3.46 mmol) en DMF anhidra (5.0 mL) según el procedimiento descrito

en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 780 mg del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 3.63 (s, 3H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.73 (br s, 2H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H); APCI (m/z) 474 $(M+H)^+$.

Intermediario 140

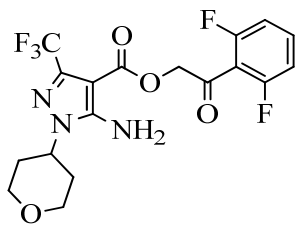
5-Amino-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-5-(pivalamidometil)fenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (423 mg, 2.33 mmol) con *N*-[3-(bromoacetil)-4-clorobencil]-2,2-dimetilpropanamida (810 mg, 2.33 mmol) usando fluoruro de potasio (203 mg, 3.50 mmol) en DMF anhidra (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 730 mg del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.87-0.96 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 3.16-3.20 (m, 1H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.30 (br s, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H).

Intermediario 141

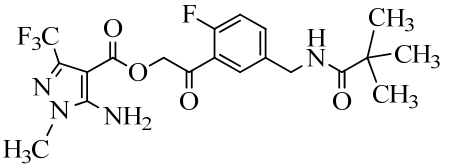
5-Amino-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (750 mg, 2.68 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (635 mg, 2.68 mmol) usando fluoruro de potasio (235 mg, 4.02 mmol) en DMF anhidra (7.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 855 mg del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.75-1.95 (m, 4H), 3.34-3.48 (m, 2H), 3.90-4.02 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62-7.78 (m, 1H); APCI (m/z) 434 $(M+H)^+$.

Intermediario 142

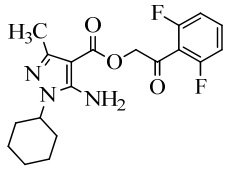
5-Amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-5-(pivalamidometil)fenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico (950 mg, 4.54 mmol) con *N*-[3-(bromoacetil)-4-fluorobencil]-2,2-dimetilpropanamida (1.5 g, 4.54 mmol) usando fluoruro de potasio (396 mg, 6.82 mmol) en DMF anhidra (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.57 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 4.28 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.73 (br s, 2H), 7.37 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H).

Intermediario 143

5-Amino-1-ciclohexil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclohexil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (5.60 g, 37.60 mmol) con clorhidrato de ciclohexilhidrazina (6.9 g, 37.60 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (13 mL, 75.37 mmol) en etanol (56 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 7.1 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10-1.40 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.42-1.85 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H); APCI (*m/z*) 252 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclohexil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (7.0 g, 27.85 mmol) usando hidróxido de potasio (2.4 g, 41.78 mmol) en agua (35 mL) y etanol (90 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 2.97 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11-1.42 (m, 3H), 1.58-1.82 (m, 7H), 2.13 (s, 3H), 3.90-4.07 (m, 1H), 6.13 (s, 2H), 11.67 (s, 1H).

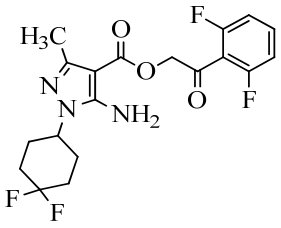
Etapa 3: 5-Amino-1-ciclohexil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 4.47 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.05 g, 4.47 mmol) usando fluoruro de potasio (390 mg, 6.79 mmol) en DMF anhidra (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.12 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10-1.45

(m, 3H), 1.57-1.82 (m, 7H), 2.12 (s, 3H), 3.96-4.15 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H); APCI (*m/z*) 378 $(M+H)^+$.

Intermediario 144

5-Amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato (2.78 g, 15.21 mmol) con clorhidrato de (4,4-difluorociclohexil)hidrazina (2.8 g, 15.21 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (5.2 mL, 30.42 mmol) en etanol (28 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 4.3 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.90-2.01 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 3.95-4.00 (m, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 3H), 6.22 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

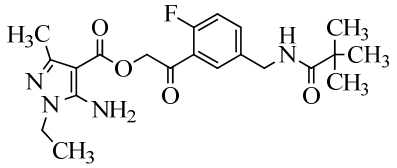
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (4.3 g, 15.00 mmol) usando hidróxido de potasio (2.6 g, 46.42 mmol) en agua (18 mL) y etanol (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.9 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.75-2.02 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 4.14-4.17 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 11.71 (s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 3.86 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (907 mg, 3.86 mmol) usando fluoruro de potasio (336 mg, 5.79 mmol) en DMF anhidra (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.23 g del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.78-2.05 (m, 6H), 2.09-2.12 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 4.17-4.21 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.24 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H).

Intermediario 145

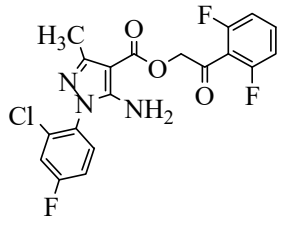
5-Amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato 2-(2-fluoro-5-(pivalamidometil)fenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (410 mg, 2.42 mmol) con *N*-[3-(bromoacetil)-4-fluorobencil]-2,2-dimetilpropanamida (800 mg, 2.42 mmol) usando fluoruro de potasio (210 mg, 3.63 mmol) en DMF anhidra (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 730 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.36 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.16 (br s, 1H).

Intermediario 146

5-Amino-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (2.32 g, 12.68 mmol) con clorhidrato de (2-cloro-4-fluorofenil)hidrazina (2.5 g, 12.68 mmol) usando trietilamina (3.9 mL, 27.89 mmol) en etanol (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 3.57 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.19 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.24 (s, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.62 (m, 1H), 7.67-7.74 (m, 1H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (3.5 g, 11.75 mmol) usando hidróxido de potasio (1.31 g, 23.51 mmol) en agua (17.5 mL) y etanol (35 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 2.8 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.21 (s, 3H), 6.20 (s, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 1H), 11.95 (br s, 1H).

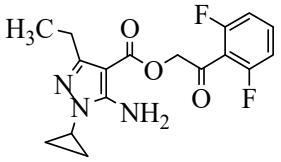
Etapa 3: 5-Amino-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 3.70 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (871mg, 3.70 mmol) usando fluoruro de potasio (323 mg, 5.56 mmol) en DMF anhidra (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 980 mg del

producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.20 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.28 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33-7.44 (m, 1H), 7.54-7.76 (m, 3H); APCI (m/z) 424 $(M+H)^+$.

Intermediario 147

5-Amino-1-ciclopropil-3-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclopropil-3-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de etilo (3.2 g, 16.22 mmol) con clorhidrato de ciclopropilhidrazina (2.11 g, 19.46 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (5.6 mL, 32.44 mmol) en etanol seco (32 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.35 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.87-0.93 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35-1.44 (m, 2H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.13-3.17 (m, 1H), 4.15 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H); APCI (m/z) 224 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-etil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

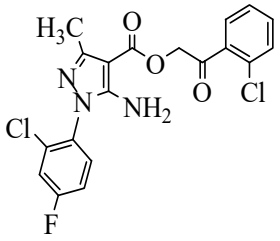
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.3 g, 10.30 mmol) usando hidróxido de potasio (1.15 g, 20.6 mmol) en agua (3.0 mL) y etanol (23 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.10 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.87-0.94 (m, 4H), 1.07 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.55 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.13-3.17 (m, 1H), 6.12 (s, 2H), 11.80 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-ciclopropil-3-etil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (950 mg, 4.36 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.15 g, 4.86 mmol) usando fluoruro de potasio (430 mg, 7.3 mmol) en DMF anhidra (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.05 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.88-1.09 (m, 4H), 1.05 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.55 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.15-3.19 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62-7.72 (m, 1H); APCI (m/z) 350 $(M+H)^+$.

Intermediario 148

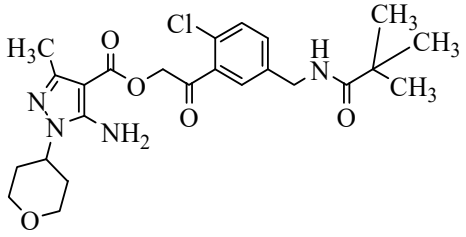
5-Amino-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 3.70 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (866 mg, 3.70 mmol) usando fluoruro de potasio (323 mg, 5.56 mmol) en DMF anhidra (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.01 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.21 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 4H), 7.69-7.74 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H); APCI (m/z) 424 $(M+H)^+$.

Intermediario 149

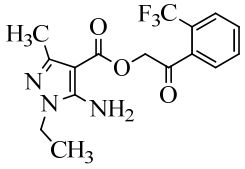
5-Amino-3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-cloro-5-(pivalamidometil)fenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-3-metil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (470 mg, 2.08 mmol) con ***N***-[3-(bromoacetil)-4-clorobencil]-2,2-dimetilpropanamida (723 mg, 2.08 mmol) usando fluoruro de potasio (181 mg, 3.13 mmol) en DMF anhidra (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 705 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.35-3.48 (m, 2H), 3.91-3.98 (m, 2H), 4.28 (d, ***J*** = 6.0 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.40 (d, ***J*** = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, ***J*** = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H); APCI (***m/z***) 491 $(M+H)^+$.

Intermediario 150

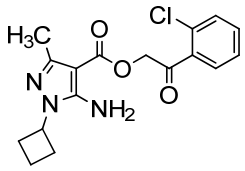
5-Amino-1-etil-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)etilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-etil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 4.72 mmol) con 2-bromo-1-[2-(trifluorometil)fenil]etanona (1.11 g, 4.72 mmol) usando fluoruro de potasio (411 mg, 7.08 mmol) en DMF anhidra (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.23 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 3.84 (q, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.79-7.95 (m, 4H).

Intermediario 151

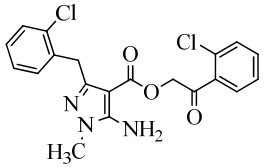
5-Amino-1-ciclobutil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción de ácido 5-amino-1-ciclobutil-3-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (1.85 g, 9.48 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (2.45 g, 10.43 mmol) usando fluoruro de potasio (830 mg, 14.23 mmol) en DMF anhidra (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 2.06 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.62-2.00 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.18-2.34 (m, 2H), 2.37-2.56 (m, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.46-7.62 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 152

5-Amino-3-(2-clorobencil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-(2-clorobencil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de [2-(2-clorofenil)-1-metoxietiliden]propanodinitrilo (2.8 g, 12.03 mmol) con sulfato de metilhidrazina (1.73 g, 12.03 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (4.2 mL, 24.07 mmol) en etanol seco (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para

producir 1.55 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.44 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.27 (s, 3H), 7.39-7.42 (m, 1H); APCI (*m/z*) 245 $(M-H)^-$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-(2-clorobencil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico

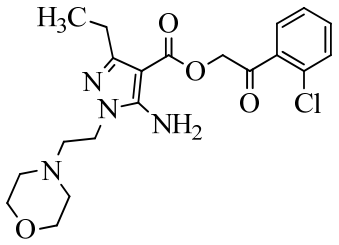
Una mezcla del intermediario de la Etapa 1 (2.35 g, 9.52 mmol) e hidróxido de sodio (3.85 g, 95.2 mmol) en agua (40 mL) se sometió a reflujo durante 72 h. La mezcla se enfrió a RT y se lavó con acetato de etilo (2 x 75 mL). La capa acuosa se recolectó y se acidificó con ácido cítrico 1N. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (20 mL). El sólido se secó bajo vacío para proporcionar 2.06 g del producto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.45 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 6.19 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 11.08 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 264 $(M-H)^-$.

Etapa 3: 5-Amino-3-(2-clorobencil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 3.76 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (970 mg, 4.14 mmol) usando fluoruro de potasio (330 mg, 5.04 mmol) en DMF anhidra (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para proporcionar 1.3 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.47 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.32-7.52 (m, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); APCI (*m/z*) 418 $(M)^+$.

Intermediario 153

5-Amino-3-etil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de etil-2-ciano-3-etoxipent-2-enoato (4.0 g, 20.304 mmol) con 4-(2-hidraziniletil)morfolina (3.5 g, 24.36 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (6.9 mL, 40.60 mmol) en etanol (45 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.85 g del producto como un líquido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H), 2.37-2.45 (m, 4H), 2.47-2.64 (m, 4H), 3.53-3.59 (m, 4H), 3.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.26 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.8 g, 9.45 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.0 *M*, 20 mL, 37.918 mmol) y etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 91 para producir 2.05 g del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.28-2.34 (m, 4H), 2.48-2.62 (m, 4H), 3.51-3.58 (m, 4H), 3.84-3.97 (m, 2H), 6.23 (s, 2H), 11.74 (br. S, 1H).

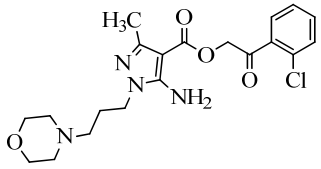
Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (2.0 g, 7.46 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.9 g, 8.20 mmol) usando fluoruro de potasio (650

mg, 11.19 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 2.24 g del producto como líquido espeso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.49-2.63 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 4H), 3.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.40-7.52 (m, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H).

Intermediario 154

5-Amino-3-metil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2*E*)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (5.7 g, 31.10 mmol) con 4-(3-hidrazinilpropil)morfolina (6.0 g, 37.70 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (21.4 mL, 12.40 mmol) en etanol seco (57 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 3.12 g del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.38-2.50 (m, 4H), 3.65-3.78 (m, 4H), 3.93 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (3.10 g, 10.46 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 2.34 g, 41.70 mmol en 20 mL de agua) en etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la

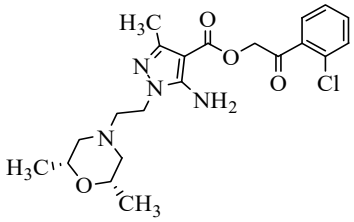
Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 740 mg del producto como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68-1.86 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.28-2.40 (m, 4H), 3.50-3.63 (m, 4H), 3.80 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.15 (br s, 2H).

Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (720 mg, 2.68 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (690 mg, 2.95 mmol) usando fluoruro de potasio (234 mg, 4.02 mmol) en DMF seca (9.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 537 mg del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.75-1.87 (m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.20-2.38 (m, 6H), 3.54-3.60 (m, 4H), 3.82 (t, J = 6.5Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.43-7.63 (m, 3H), 7.77 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

Intermediario 155

5-Amino-1-(2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2E)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (3.70 g, 20.19 mmol) con (2S,6R)-4-(2-hidraziniletil)-2,6-dimetilmorfolina (4.2 g, 24.23 mmol) usando N,N-diisopropiletilamina (7 mL, 40.38 mmol) en etanol seco (37 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 3.0 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ

1.03 (d, ***J*** = 5.7 Hz, 6H), 1.24 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 1.66 (t, ***J*** = 10.8 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.75-2.83 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.92 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 4.14 (q, ***J*** = 6.3 Hz, 2H), 6.25 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-metil-1***H***-pirazol-4-carboxílico

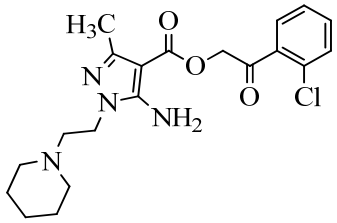
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.9 g, 9.35 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 ***M***, 2.2 g, 39.28 mmol en 10 mL de agua) en etanol (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.75 g del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.01 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 6H), 1.58-1.78 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.43-2.50 (m, 2H), 2.72-2.83 (m, , 2H), 3.42-3.59 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 2H), 6.19 (s, 2H); ESI (***m/z***) 281 (M-H)$^-$.

Etapa 3: 5-Amino-1-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.70 g, 6.02 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.70 g, 7.23 mmol) usando fluoruro de potasio (525 mg, 525 mmol) en DMF seca (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.72 g del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.03 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 6H), 1.65 (t, ***J*** = 11.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.49-2.2.60 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 2H), 3.43-3.3.59 (m, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 7.44-7.60 (m, 3H), , 7.77 (d, ***J*** = 6.6 Hz, 1H).

Intermediario 156

5-Amino-3-metil-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de (E)-bencilo (1.5 g, 6.12 mmol) con 1-(2-hidraziniletil)piperidina (1.1 g, 7.34 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (2.1 mL, 12.24 mmol) en etanol seco (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.05 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30-1.57 (m, 6H), , 2.13 (s, 3H), 2.26-2.44 (m, 4H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.89 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.24-7.42 (m, 5H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por desprotección del intermediario de la Etapa 1 (1.0 g, 2.92 mmol) usando paladio sobre carbón (10%, 300 mg) en metanol (10 mL) según el procedimiento descrito en Etapa 5 de Intermediario 87 para producir 740 mg del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.68-1.85 (m, 6H), 2.16 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 4.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.39 (br s, 2H), 10.47 (br s, 1H).

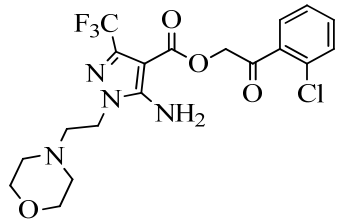
Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (730 mg, 2.89 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (812 mg, 3.47 mmol) usando fluoruro de potasio (252 mg, 4.33 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en

la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 310 mg del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28-1.53 (m, 6H), , 2.11 (s, 3H), 2.25-2.60 (m, 4H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.41 (br s, 2H), 7.42-7.59 (m, 3H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H); ESI (m/z) 405 $(M+H)^+$.

Intermediario 157

5-Amino-1-(2-morfolinoetil)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 3-Cloro-2-ciano-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de (E)-etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de cianoacetato de etilo (10.0 g, 88.40 mmol) con trifluoroacetato de etilo (15.5 g, 108.73 mmol) usando sodio metálico (2.1 g, 88.40 mmol) en etanol seco (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 39 seguido del tratamiento con pentacloruro de fósforo (18.4 g, 88.40 mmol) en diclorometano (100 mL) para producir 5.0 g del producto deseado como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.33-1.49 (m, 3H). 4.37-4.53 (m, 2H).

Etapa 2: 5-Amino-1-(2-morfolinoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (4.9 g, 21.53 mmol) con 4-(2-hidraziniletil)morfolina (3.5 g, 21.53 mmol) usando trietilamina (7.6 mL, 53.84 mmol) en etanol seco (50 mL) según el procedimiento descrito

en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.35 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.57-2.68 (m, 4H), 2.73-2.81 (m, 2H), 3.68-3.97 (m, 4H), 4.14-4.20 (m, 2H), 4.30 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 6.65 (br s, 2H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1-(2-morfolinoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

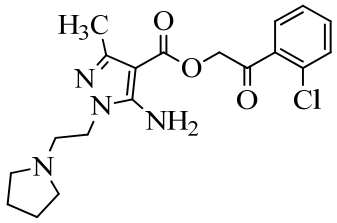
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 2 (1.30 g, 3.86 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 M, 0.440 g, 7.73 mmol en 6.5 mL de agua) en etanol (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 960 mg del producto como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.47-2.82 (m, 6H), 3.55-3.64 (m, 4H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.70 (br s, 2H), 12.12-13.28 (m, 1H); ESI (m/z) 309 $(M+H)^+$.

Etapa 4: 5-Amino-1-(2-morfolinoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (940 mg, 3.04 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (790 mg, 3.35 mmol) usando fluoruro de potasio (265 mg, 4.57 mmol) en DMF seca (9.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 720 mg del producto como un aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.60-2.74 (m, 4H), 2.78-2.85 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 4H), 4.17-4.24 (sm 2H), 5.38 (s, 2H), 6.80 (br s, 2H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

Intermediario 158

5-Amino-3-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de bencilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de (*E*)-bencilo (4.0 g, 16.32 mmol) con 1-(2-hidraziniletil)pirrolidina (2.52 g, 19.59 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (5.58 mL, 32.65 mmol) en etanol (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.95 g del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.60-1.75 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.44-2.58 (m, 4H), 2.70-2.79 (m, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.24-7.40 (m, 5H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la desprotección del intermediario de la Etapa 1 (1.90 g, 5.79 mmol) usando paladio sobre carbón (10%, 600 mg) en metanol (20 mL) según el procedimiento descrito en Etapa 5 de Intermediario 87 para producir 1.21 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.84-1.93 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.44-2.56 (m, 6H), 4.17-4.24 (m, 2H), 6.37 (s, 2H).

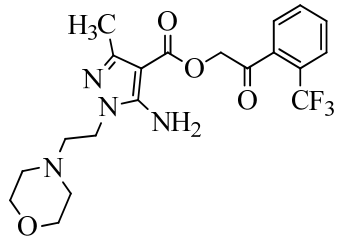
Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (600 mg, 2.52 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (653 mg, 2.77 mmol) usando fluoruro de potasio (219 mg, 3.78 mmol) en DMF seca (6.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 289 mg del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.75 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.40-2.64

(m, 4H), 2.67-2.76 (m, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.36 (s, 2H), 7.45-7.59 (m, 2H), 7.73 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 1H).

Intermediario 159

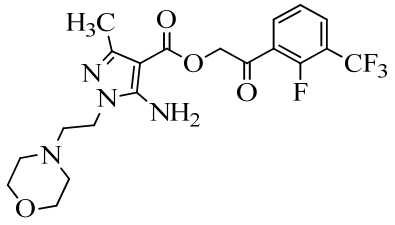
5-Amino-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-oxo-2-(2-(trifluorometil)fenil)etilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del Intermediario 91 de la Etapa 2 (750 mg, 2.95 mmol) con 2-bromo-1-(2-(trifluorometil)fenil)etanona (768 mg, 3.24 mmol) usando fluoruro de potasio (257 mg, 4.42 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 940 mg del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-***d***$_6$): δ 2.10 (s, 3H), 2.40-2.64 (m, 6H), 3.52-3.60 (m, 4H), 3.94 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.78-7.95 (m, 4H).

Intermediario 160

5-Amino-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1***H***-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo

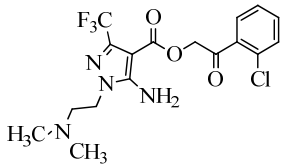


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 91 de la Etapa 2 ácido 5-amino-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1***H***-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 3.14 mmol) con 2-

bromo-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (987 mg, 3.46 mmol) usando fluoruro de potasio (274 mg, 4.72 mmol) en DMF seca (8.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.01 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.17 (s, 3H), 2.40-2.56 (m, 4H), 2.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 4H), 3.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.60 (t, *J* =8.1 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 6.9 Hz, 1H).

Intermediario 161

5-Amino-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (E)-etil 3-cloro-2-ciano-4,4,4-trifluorobut-2-enoato de etilo (10 g, 40.98 mmol) con 2-hidrazinil-N,N-dimetiletanamina (4.3 g, 40.98 mmol) usando trietil amina (11.5 mL, 81.96 mmol) en metanol seco (100 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.68 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.57 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.72 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-Amino-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.6 g, 5.44 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (609 mg, 10.88 mmol en 6.0 mL de agua) en etanol (16 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 745 mg del producto como un sólido blanco.

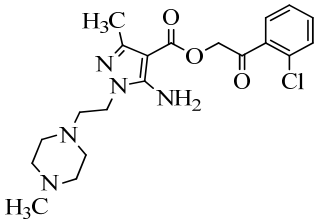
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.18 (s, 6H), 2.58 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 4.06 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.65 (br s, 2H); APCI (m/z) 267 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 5-Amino-1-(2-(dimetilamino)etil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (735 mg, 2.76 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (645 mg, 2.76 mmol) usando fluoruro de potasio (240 mg, 4.14 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 533 mg del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.19 (s, 6H), 2.60 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.59 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 162

5-Amino-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de (2E)-2-ciano-3-etoxibut-2-enoato de etilo (1.50 g, 8.17 mmol) con 1-(2-hidraziniletil)-4-metilpiperazina (1.55 g, 9.80 mmol) usando N,N-diisopropiletilamina (2.80 mL, 16.34 mmol) en etanol (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.5 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.35 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.35-2.80 (m, 10H), 4.02 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 6.30 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

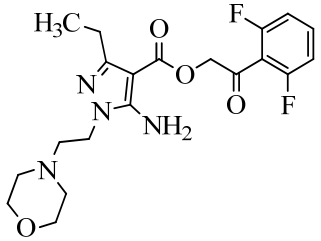
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.45 g, 4.90 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (550 mg, 9.8 mmol en 6 mL de agua) en IPA (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1. El solvente luego se evaporó bajo presión reducida seguido de co-destilación con isopropanol (3 x 75 mL) que proporcionó el producto crudo que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 5-Amino-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.20 g, 4.4 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.11 g, 4.93 mmol) usando fluoruro de potasio (390 mg, 6.73 mmol) en DMF seca (12.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 910 mg del producto como sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.27 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.40-2.77 (m, 10H), 4.00-4.08 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.37 (br s, 2H), 7.35-7.42 (m, 1H), 7.44 (d, ***J*** **=** 3.3 Hz, 2H), 7.65 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 1H).

Intermediario 163

5-Amino-3-etil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 3-(2,6-difluorofenil)-2-oxopropilo

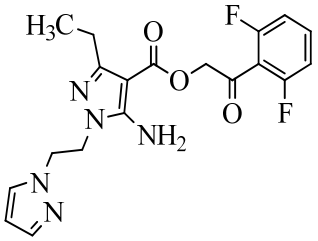


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 153 (1.9 g, 6.41 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.51 g, 6.41 mmol) usando fluoruro de potasio

(560 mg, 9.62 mmol) en DMF seca (20.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.94 g del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.38-2.63 (m, 8H), 3.51-3.60 (m, 4H), 3.94-4.00 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.27 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60-7.69 (m, 1H).

Intermediario 164

1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-amino-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-amino-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (4.0 g, 20.30 mmol) con 1-(2-hidraziniletil)-1H-pirazol (3.0g, 23.77 mmol) usando *N,N*-diisopropiletilamina (6.94, 40.59 mmol) en IPA (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.88 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.59 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19-4.28 (m, 2H), 4.37-4.44 (m, 2H), 6.11 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)

Etapa 2: Ácido 1-(2-(1H-Pirazol-1-il)etil)-5-amino-3-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.8 g, 10.63 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2 *M*, 1.19 g, 21.25 mmol en 12 mL de agua) en IPA (28 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del

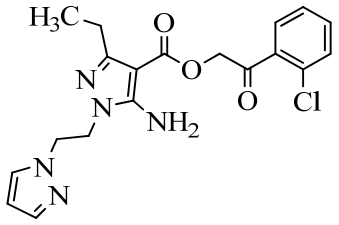
Intermediario 1 para producir 2.0 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.41 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.10 (br, s, 2H), 6.19 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.51 (s, 1H).

Etapa 3: 1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-amino-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.00 g, 4.01 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (940 mg, 4.01 mmol) usando fluoruro de potasio (350 mg, 6.03 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.19 g del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.47-2.60 (m, 2H), 4.23 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.15-6.25 (m, 3H), 7.25 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H).

Intermediario 165

1-(2-(1H-pirazol-1-il)etil)-5-amino-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

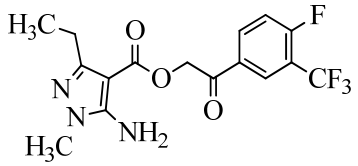


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 164 de la Etapa 2 (1.0 g,4.01 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (936 mg, 4.00 mmol) usando fluoruro de potasio (350 mg, 6.02 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.41 g del producto como sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.57 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 4.20-4.37 (m, 2H), 4.39-4.45 (m, 2H), 5.30 (s, 2H),

6.20 (br, s, 2H), 6.24 (s, 1H), 7.44-7.62 (m, 5H), 7.77 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 166

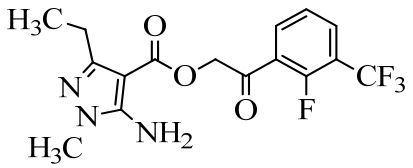
5-Amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 75 de la Etapa 2 (1.0 g, 5.9 mmol) con 2-bromo-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (1.85 g, 6.5 mmol) usando fluoruro de potasio (520mg, 8.8 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.30 g del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.61 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.58 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.74 (t, ***J*** = 9.6 Hz, 1H), 8.31 (d, ***J*** = 6.9 Hz, 1H), 8.36-8.44 (m, 1H)

Intermediario 167

5-Amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo

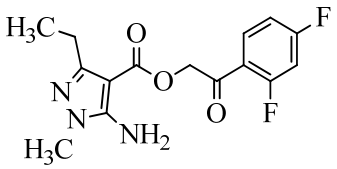


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 75 de la Etapa 2 (850 mg, 5.02 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (1.6 g, 5.53 mmol) usando fluoruro de potasio (440 mg, 7.54 mmol) en DMF seca (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir

1.15 g del producto como sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.58 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 6.9 Hz, 1H).

Intermediario 168

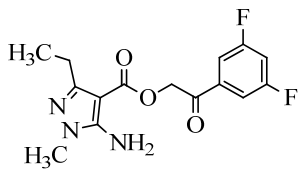
5-Amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 75 de la Etapa 2 (1.00 g, 5.91 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (1.40 g, 5.91 mmol) usando fluoruro de potasio (515 mg, 8.87 mmol) en DMF seca (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.45 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.61 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 7.29 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 169

5-Amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(3,5-Difluorofenil)-2-oxoetilo

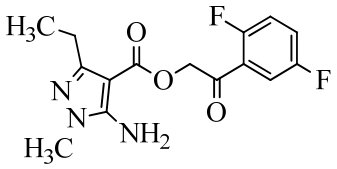


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 75 de la Etapa 2 (1.0 g, 5.91 mmol) con 2-bromo-1-(3,5-difluorofenil)etanona (1.40 g, 5.91 mmol) usando fluoruro de potasio

(525 mg, 8.87 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.06 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.58-7.76 (m, 3H); ESI (m/z) 324 (M+H).

Intermediario 170

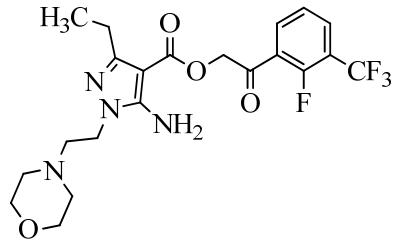
5-Amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,5-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 75 de la Etapa 2 (1.0 g, 5.91 mmol) con 2-bromo-1-(2,5-difluorofenil)etanona (1.40 g, 5.91 mmol) usando fluoruro de potasio (525 mg, 8.87 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 420 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.61 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.27 (br s, 2H), 7.40-7.75 (m, 3H).

Intermediario 171

5-Amino-3-etil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo

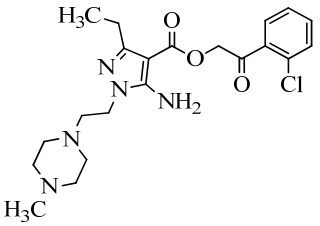


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 153 de la Etapa 2 (1.75 g, 6.52 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (2.04 g, 7.18 mmol) usando

fluoruro de potasio (569 mg, 9.79 mmol) en DMF seca (18 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.54 g del producto . ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 2.38-2.49 (m, 4H), 2.57-2.64 (m, 4H), 3.52-3.64 (m, 4H), 3.97 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.57 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 1H), 8.09 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 1H), 8.20 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 172

5-Amino-3-etil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de etilo (4.0 g, 20.28 mmol) con 1-(2-hidraziniletil)-4-metilpiperazina (3.85 g, 24.30 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (7.0 mL, 4056 mmol) en etanol (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.65 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24-2.64 (m, 12H), 3.92 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 2H), 4.14 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 6.26 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (2.10 g, 6.78 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (760 mg, 13.58 mmol en 2.5mL de agua) en

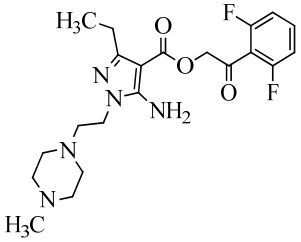
EtOH (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 El solvente luego se evaporó bajo presión reducida seguido de co-destilación con isopropanol (3 x 75 ml) que proporcionó el producto crudo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.65 g, 5.86mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.50 g, 6.44 mmol) usando fluoruro de potasio (510 mg, 8.80 mmol) en DMF seca (16.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.30g del producto como un aceite pegajoso . ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.23-2.64 (m, 12H), 3.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.39 (br s, 2H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ESI (m/z) 434 $(M+H)^+$.

Intermediario 173

5-Amino-3-etil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

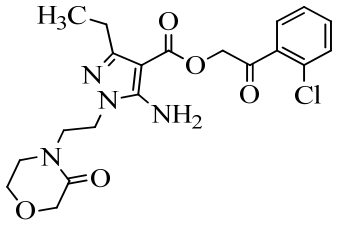


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 172 de la Etapa 2 (2.0 g, 7.10 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.67 g, 7.10 mmol) usando fluoruro de potasio (620 mg, 10.67 mmol) en DMF seca (20.0mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.10 g del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.24-2.64 (m, 12H), 3.92-4.04 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.39 (br

s, 2H), 7.27 (d, ***J*** = 9.0 Hz, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H).

Intermediario 174

5-Amino-3-etil-1-(2-(3-oxomorfolino)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-(2-(3-oxomorfolino)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (1.30 g, 6.68 mmol) con 4-(2-hidraziniletil)morfolin-3-ona (2.50 g, 6.68 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (2.30 mL, 13.36 mmol) en etanol (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.10 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, ***J*** = 6.9 Hz, 3H), 2.60 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.10-3.18 (m, 2H), 3.54 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 3.72 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.02 (q, ***J*** = 6.3 Hz, 2H), 4.15 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-(2-(3-oxomorfolino)etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

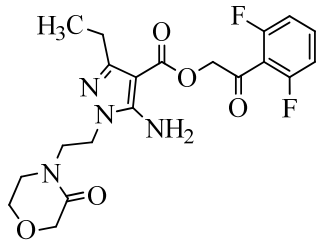
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.50 g, 4.85 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (543 mg, 9.70 mmol en 5.5mL de agua) en EtOH (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1. El solvente luego se evaporó bajo presión reducida y se liofilizó o se co-destiló con isopropanol (3 x 75 ml) para obtener el producto crudo, lo obtenido se llevó a la siguiente reacción.

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-(2-(3-oxomorfolino)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.20 g, 4.27 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.20 g, 5.12 mmol) usando fluoruro de potasio (372 mg, 6.40 mmol) en DMF seca (12 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 560 mg del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H); ESI (m/z) 434 $(M+H)^+$.

Intermediario 175

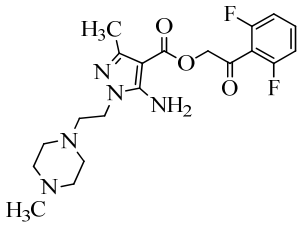
5-Amino-3-etil-1-(2-(3-oxomorfolino)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 174 de la Etapa 2 (1.5 g, 5.33 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.4 g, 5.87 mmol) usando fluoruro de potasio (463 mg, 7.99 mmol) en DMF seca (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 240 mg del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62-7.69 (m, 1H).

Intermediario 176

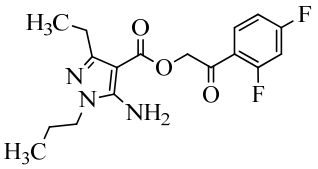
5-Amino-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 162 de la Etapa 2 (1.0 g, 3.74 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (965 mg, 4.11 mmol) usando fluoruro de potasio (330 mg, 5.61 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 770 mg del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.29-2.31 (m, 4H), 2.40-2.54 (m, 4H), 2.57 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H); ESI (m/z) 421.96 $(M+H)^+$.

Intermediario 177

5-Amino-3-etil-1-propil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-propil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (25.0 g, 127 mmol) con propilhidrazina (9.5 g, 127 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (44 mL, 245 mmol) en etanol (250 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del

Intermediario 75 para producir 19.0 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-propil-1H-pirazol-4-carboxílico

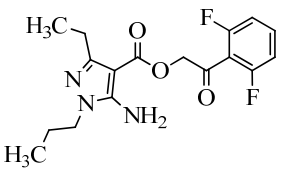
El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (19.0 g, 84.44 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (9.5 g, 168.8 mmol en 140 mL de agua) en EtOH (190 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1. El solvente luego se evaporó bajo presión reducida, el crudo obtenido se llevó a la siguiente etapa.

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-propil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (2.0 g, 10.15 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (2.6 g, 11.17 mmol) usando fluoruro de potasio (884 mg, 15.23 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.4 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.66 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.96-8.03 (m, 2H).

Intermediario 178

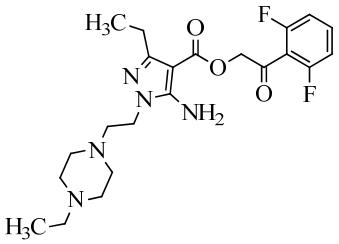
5-Amino-3-etil-1-propil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del Intermediario 177 de la Etapa 2 (2.0 g, 10.15 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (2.6 g, 11.17 mmol) usando fluoruro de potasio (884 mg, 15.23 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.9 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.63 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.55 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H).

Intermediario 179

5-Amino-3-etil-1-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (6.7 g, 33.92 mmol) con 1-etil-4-(2-hidraziniletil)piperazina (7.0 g, 40.70 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (11.70 mL, 67.83 mmol) en etanol (67 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.05 g del producto como aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.91-1.21 (m, 6H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 2.48-2.64 (m, 10H), 2.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.90-4.15 (m, 4H), 4.17 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del

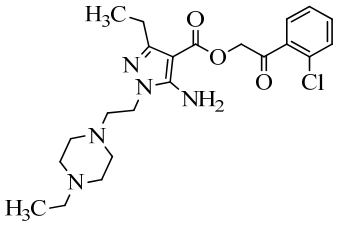
éster del intermediario de la Etapa 1 (1.00 g, 3.09 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (346 mg, 6.18 mmol en 2 mL de agua) en EtOH (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1. El solvente luego se evaporó bajo presión reducida para obtener una mezcla que se llevó a la siguiente reacción.

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-(4-etilpiperazin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (300 g, 3.06 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (863 g, 3.97 mmol) usando fluoruro de potasio (266 mg, 4.59 mmol) en DMF seca (9 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 420 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 2.41-2.6 (m, 10 H), 3.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 7.27(t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.68 (q, J = 8.4 Hz 1H).

Intermediario 180

5-Amino-3-etil-1-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

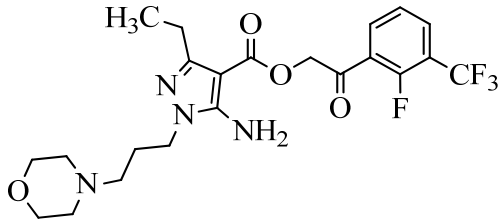


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 179 de la Etapa 2 (1.2 g, 4.08 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.1 g, 4.89 mmol) usando fluoruro de potasio (355 mg, 6.12 mmol) en DMF seca (12 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 615 mg del producto como

líquido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.89-1.34 (m, 6H), 2.53-2.84 (m, 12H), 2.79 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 4.06 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.40 (s, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Intermediario 181

5-Amino-3-etil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (9.0 g, 45.6 mmol) con 4-(3-hidrazinilpropil)morfolina (8.8 g, 54.75 mmol) usando *N,N*-diisopropiletilamina (15.6 mL, 9.12 mmol) en etanol seco (90 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 5.15 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41-2.58 (m, 4H), 2.75 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.97 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.16 (br s, 2H). APCI (m/z) 312 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (5.1 g, 16.4 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (1.84 g, 32.89 mmol 9.0 mL de agua) en EtOH (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del

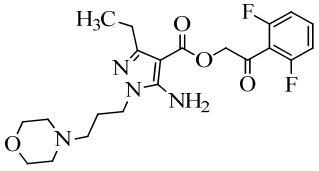
Intermediario 1. El solvente luego se evaporó y se co-destiló con isopropanol (4 x 25 ml) para producir 2.15 g del producto como aceite pegajoso que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.3 g, 4.0 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (1.45 g, 5.0 mmol) usando fluoruro de potasio (401 mg, 6.9 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 730 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.28-2.36 (m, 4H), 2.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 6.8 Hz, 1H); APCI (m/z) 487 $(M+H)^+$.

Intermediario 182

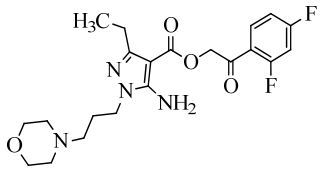
5-Amino-3-etil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del Intermediario 181 de la Etapa 2 (900 mg, 3.19 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (825 g, 3.50 mmol) usando fluoruro de potasio (280 mg, 4.78 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 350 mg del producto. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 1.19-1.43 (m, 3H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 4H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.75-3.90 (m, 4H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 1H), 7.01 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H).

Intermediario 183

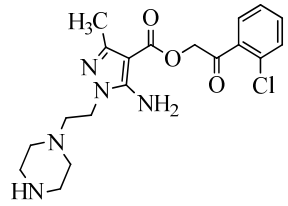
5-Amino-3-etil-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,4-difluorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del Intermediario 181 de la Etapa 2 (800 mg, 3.19 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (735 g, 3.11 mmol) usando fluoruro de potasio (250 mg, 4.25 mmol) en DMF seca (8 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 395 mg del producto. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29-2.37 (m, 4H), 2.63 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.0 (q, J = 6.8 Hz, 1H).

Intermediario 184

5-Amino-3-metil-1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 4-(2-Hidraziniletil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de 4-(2-cloroetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (9.7 g, 38.9 mmol) en etanol (25 ml) se añadió hidrato de hidrazina (19.5 ml, 38.9 mmol) y la mezcla de reacción

resultante se calentó a 60 °C durante 3h. El solvente se evaporó bajo presión reducida, se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico (75 ml x 4) y el extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para producir 9.6 g del producto deseado como aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.45 (s, 9H), 2.38-2.45 (m, 4H), 2.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (br, s, 3H), 3.39-3.69 (m, 4H).

Etapa 2: 4-(2-(5-Amino-4-(etoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (8.5 g, 43.7 mmol) con 4-(2-hidraziniletil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (etapa 1 intermediario, 11.7 g, 48.07 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (15 mL, 87.4 mmol) en etanol seco (65 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 13 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.32 (s, 3H), 2.50-2.57 (m, 4H), 2.78 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 4.07 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H).

Etapa 3: Ácido 5-amino-1-(2-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 2 (9.5 g, 24.9 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (2.8 g, 49.8 mmol, 20 mL de agua) en EtOH (95 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1. El solvente luego se evaporó y se co-destiló con isopropanol (4 x 25 ml) para producir 8.7 g del producto como aceite pegajoso que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 4-(2-(5-Amino-4-((2-(2-clorofenil)-2-oxoetoxi)carbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)etil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

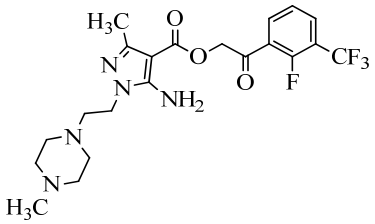
El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 3 (8.7 g, 24.6 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (6.4 g, 27.07 mmol) usando fluoruro de potasio (2.2 g, 36.92 mmol) en DMF seca (85 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 8.9 g del producto como líquido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.48 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.59-2.64 (m, 4H), 2.87-2.98 (m, 2H), 3.50-3.57 (m, 4H), 4.12-4.17 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.27-7.42 (m, 17.45-7.48 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 1H).

Etapa 5: 5-Amino-3-metil-1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

A la solución agitada del intermediario de la Etapa 4 (11.3 g, 22.37 mmol) en acetato de etilo seco (50 ml) se añadió ácido clorhídrico saturado seco en acetato de etilo (200 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y se basificó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3) y la capa orgánica combinada se secó sobre Na2SO4 y se concentró para producir 8.9 del producto como aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.13 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 6H), 2.98 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.94 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 1H), 8.12 (br, s, 1H). ESI (m/z) 406 $(M+H)^+$.

Intermediario 185

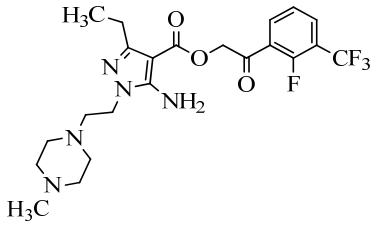
5-Amino-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 162 de la Etapa 2 (1.0 g, 3.74 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (1.17 g, 4.11 mmol) usando fluoruro de potasio (326 mg, 5.61 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 durante 3 h para producir 330 mg del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.98 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.21-2.52 (m, 8H), 2.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 8.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 8.0 Hz).

Intermediario 186

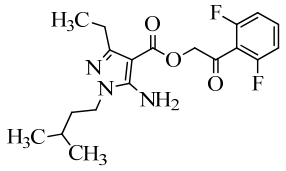
5-Amino-3-etil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 172 de la Etapa 2 (1.8 g, 6.39 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (2.00 g, 7.03 mmol) usando fluoruro de potasio (620 mg, 10.67 mmol) en DMF seca (20.0mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 durante 4h para producir 800 mg del producto. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.20-2.65 (m, 12H), 3.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.42 (br s, 2H), 7.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (t, J = 6.4 Hz, 1H). ESI (m/z) 486 $(M+H)^+$.

Intermediario 187

5-Amino-3-etil-1-isopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-isopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (6.0 g, 32.69 mmol) con isopentilhidrazina (2.9 g, 39.23 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (11.0 mL, 65.38 mmol) en IPA (60 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.61 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 0.89 (d, ***J*** = 6.0 Hz, 6H), 1.09 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 3H), 1.23 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 1.50-1.54 (m, 2H), 2.50 (br s, 2H), 2.54 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 1H), 4.15 (q, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-isopentil-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (1.6 g, 6.42 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (719 mg, 12.85 mmol 1.0 mL de agua) en EtOH (16 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.10 g del producto como sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 0.89 (t, ***J*** = 6.4 Hz, 6H), 1.09 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 3H), 1.52 (br s, 3H), 2.58 (q, ***J*** = 7.60 Hz, 2H), 3.80 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 11.69 (br s, 1H).

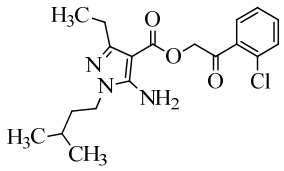
Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-isopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.1 g, 4.97 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (1.28 g, 5.47 mmol) usando fluoruro de potasio (432 mg, 7.46 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.25 g del producto

como un aceite de color marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.05 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 1.51-1.54 (m, 3H), 2.49 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Intermediario 188

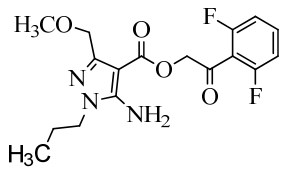
5-Amino-3-etil-1-isopentil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 187 de la Etapa 2 ácido 5-amino-3-etil-1-isopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (1.0 g, 4.52 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.16 g, 4.97 mmol) usando fluoruro de potasio (394 mg, 6.78 mmol) en DMF seca (10.0mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 durante 4h para producir 950 mg del producto. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.05-1.09 (m, 3H), 1.49-1.51 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 3H), 3.83 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.79 (t, J = 1.2 Hz, 1H).

Intermediario 189

5-Amino-3-(metoximetil)-1-propil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-(metoximetil)-1-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(1,2-dimetoxietiliden)malononitrilo (8.2 g, 53.96 mmol) con propilhidrazina (4.0 g, 53.96 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (18.6 mL, 107.9 mmol) en etanol seco (80 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 7.30 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 0.81 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 3H), 3.21 (d, ***J*** = 3.2 Hz, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.80 (t, ***J*** = 7.20 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 6.75 (s, 2H); ESI (***m/z***) 195 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-(metoximetil)-1-propil-1H-pirazol-4-carboxílico

Una suspensión del intermediario de la Etapa 1 (7.3 g, 37.62 mmol) e hidróxido de sodio (9.0 g, 225.7 mmol) en agua (90 mL) se calentó a 90 °C durante 72 h. La mezcla se enfrió a RT y se acidificó con ácido cítrico 1N hasta pH 2-3. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 mL x 2) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró bajo presión reducida para obtener 3.8 g del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (t, ***J*** = 4.40 Hz, 3H), 1.63-1.68 (m, 2H), 3.18 (d, ***J*** = 5.20 Hz, 3H), 3.79 (t, ***J*** = 7.20 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 11.91 (br s, 1H).

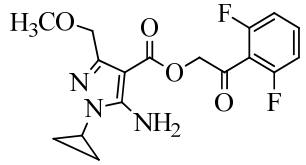
Etapa 3: 5-Amino-3-(metoximetil)-1-propil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.8 g, 8.45 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (2.2 g, 9.29 mmol) usando fluoruro de potasio (735 mg, 12.67 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 2.2 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 1.14-1.69 (m, 2H), 3.17 (d, ***J*** = 5.2 Hz, 3H), 3.84 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 7.24 (t, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.66-

7.740 (m, 1H).

Intermediario 190

5-Amino-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(1,2-dimetoxietiliden)malononitrilo (8.0 g, 52.59 mmol) con ciclopropilhidrazina (6.85 g, 63.06 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (18.0 mL, 105 mmol) en etanol seco (83 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 4.9 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.13-1.15 (m, 2), 1.68-1.70 (m, 2H), 3.10-3.12 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.60-4.70 (brs, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (4.9 g, 25.49 mmol) con hidróxido de sodio (6.19 g, 152.9 mmol) en agua (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 2.1 g del producto deseado como un sólido.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.95-0.96 (m, 4H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.32 (s, 2H), 6.21 (s, 2H), 11.94 (br s, 1H).

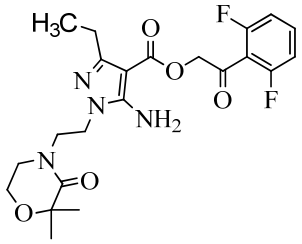
Etapa 3: 5-Amino-1-ciclopropil-3-(metoximetil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (2.1 g, 9.94 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (2.57 g, 10.33 mmol) usando fluoruro de potasio (866 mg, 14.91 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito

en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.12 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93-0.98 (m, 4H), 3.28-3.30 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.27 (td, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.698 (m, 1H).

Intermediario 191

5-Amino-1-(2-(2,2-dimetil-3-oxomorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2-(2,2-dimetil-3-oxomorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(1,2-dimetoxietiliden)malononitrilo (7.7 g, 41.9 mmol) con 4-(2-hidraziniletil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona (9.5 g, 50.35 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (14.4 mL, 83.9 mmol) en etanol seco (77 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.74 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.23-1.26 (m, 9H), 2.59 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.02 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H); APCI (m/z) 312 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(2-(2,2-dimetil-3-oxomorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

El intermediario del título se preparó por la hidrólisis del éster del intermediario de la Etapa 1 (3.0 g, 8.90 mmol) usando solución acuosa de hidróxido de potasio (1.99 g, 35.6 mmol 6.0 mL de agua) en EtOH (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del

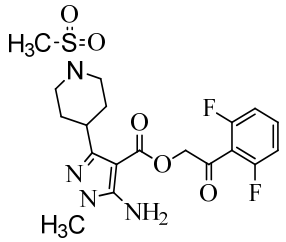
Intermediario 1 para producir 2.4 g del producto crudo que se llevó como está a la siguiente etapa.

Etapa 3: 5-Amino-1-(2-(2,2-dimetil-3-oxomorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (2.37 g, 7.66 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (667 mg, 11.50 mmol) usando fluoruro de potasio (1.98 g, 8.43 mmol) en DMF seca (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.02 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ1.08 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 2.54 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H).

Intermediario 192

5-Amino-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de sulfato de 2-(metoxi(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metilen)malononitrilo (4.7 g, 0.017 mol) con metilhidrazina (2.52 g, 0.017 mol) usando *N,N*-diisopropiletilamina (6.0 mL, 0.034 mol) en etanol seco (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.83 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.62-1.72 (m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 1H),

2.78-2.87 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.52-3.61 (m, 2H), 6.52 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

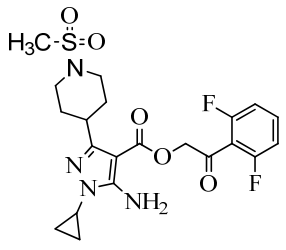
El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (1.9 g, 6.70 mmol) con hidróxido de sodio (1.60 g, 40.23 mmol) en agua (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 1.37 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.63-1.67 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.17-3.84 (m, 6H), 6.08-6.15 (br s, 2H), 11.78-12.00 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.3 g, 4.29 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (1.11 g, 4.72 mmol) usando fluoruro de potasio (374 mg, 6.44 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.06 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.57-1.61 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.98-3.34 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.58-3.61 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.28 (t, J = 0.8 Hz, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H).

Intermediario 193

5-Amino-1-ciclopropil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclopropil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(metoxi(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metilen)malononitrilo (4.0 g, 0.014 mol) con clorhidrato de ciclopropil hidrazina (2.14 g, 0.014 mol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (5.1 mL, 0.029 mol) en etanol seco (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.41 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 0.93-0.96 (m, 4H), 1.62-1.87 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.59-2.65 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.61 (d, ***J*** = 10.0 Hz, 2H), 6.60 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (1.4 g, 4.520 mmol) con hidróxido de sodio (1.08 g, 27.14 mmol) en agua (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 430 mg del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93-1.17 (m, 4H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.72-3.35 (m, 7H), 3.57 (d, ***J*** = 11.6 Hz, 2H), 6.10-6.16 (br s, 2H), 11.76-11.92 (br s, 1H).

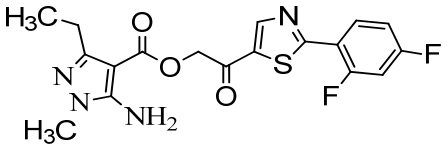
Etapa 3: 5-Amino-1-ciclopropil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (420 mg, 1.27 mmol) con 2-bromo-1-(2,4-difluorofenil)etanona (330 mg, 1.40 mmol) usando fluoruro de potasio (112 mg, 1.91 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 420 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96-0.98 (m, 4H), 1.54-1.87 (m, 2H), 1.89-1.91 (m, 2H), 2.70-2.99 (m, 5H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.45 (d, ***J*** = 11.6 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.35 (s, 2H), 7.25 (t, ***J*** = 8.4

Hz, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H).

Intermediario 194

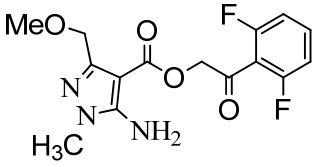
5-Amino-3-etil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-(2,4-difluorofenil)tiazol-5-il)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 55 de la Etapa 2 (880 mg, 5.71 mmol) con 2-bromo-1-(2-(2,4-difluorofenil)tiazol-5-il)etanona (2.0 g, 6.28 mmol) usando fluoruro de potasio (497 mg, 8.56 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.81 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.61 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 5.48 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.34 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.37 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H); ESI (m/z) 407 $(M+H)^+$.

Intermediario 195

5-Amino-3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

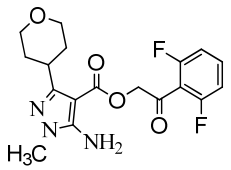


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 107 de la Etapa 2 (490 mg, 2.64 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (746 mg, 3.17 mmol) usando fluoruro de potasio (230 mg, 3.96 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 310 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.21 (s, 3H), 3.52 (s, 3H),

4.32 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 7.26 (t, ***J*** = 8.8 Hz, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H).

Intermediario 196

5-Amino-1-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilen)malononitrilo (4.6 g, 23.95 mmol) con sulfato de metil hidrazina (3.7 g, 23.95 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (8.3 mL, 47.9 mmol) en etanol seco (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.81 g del producto como sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.42-1.73 (m, 4H), 2.71-2.77 (m, 1H), 3.21-3.46 (m, 5H), 3.86-3.90 (m, 2H), 6.47 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (2.8 g, 13.59 mmol) con hidróxido de sodio (3.3 g, 81.54 mmol) en agua (33 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 1.30 g del producto deseado como sólido blanco.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.57-1.70 (m, 4H), 2.55-2.67 (m, 1H), 3.11-3.32 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.88-3.89 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 11.91-11.94 (br s, 1H).

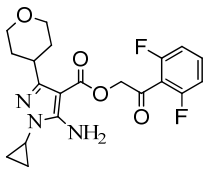
Etapa 3: 5-Amino-1-metil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del

intermediario de la Etapa 2 (660 mg, 2.93 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (758 mg, 3.22 mmol) usando fluoruro de potasio (255 mg, 4.39 mmol) en DMF seca (7.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 503 mg del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.57-1.70 (m, 4H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Intermediario 197

5-Amino-1-ciclopropil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-ciclopropil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilen)malononitrilo (4.0 g, 20.83 mmol) con clorhidrato de ciclopropil hidrazina (3.0 g, 20.83 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (7.2 mL, 41.66 mmol) en etanol seco (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.31 g del producto como sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.90-1.0 (m, 4H), 1.49-1.70 (m, 4H), 2.70-2.73 (m, 1H), 3.13-3.40 (m, 3H), 3.85-3.90 (m, 2H), 6.56 (s, 2H); ESI (m/z) 233 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-ciclopropil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (2.0 g, 8.62 mmol) con hidróxido de sodio (2.06 g, 51.72 mmol) en agua (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 1.07 g del producto

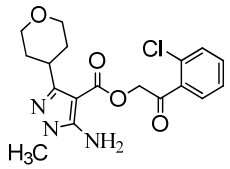
deseado como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.90-1.0 (m, 4H), 1.61-1.91 (m, 4H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.28-3.44 (m, 2H), 3.82-3.88 (m, 2H), 12.16 (br s, 2H); ESI (*m/z*) 251 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 5-Amino-1-ciclopropil-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (500 mg, 1.99 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (561 mg, 2.39 mmol) usando fluoruro de potasio (173 mg, 2.98 mmol) en DMF seca (5.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 551 mg del producto como aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.91-0.96 (m, 4H), 1.56-1.65 (m, 4H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.28-3.33 (m, 2H), 3.84-3.87 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.26 (dt, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H); ESI (*m/z*) 406 $(M+H)^+$.

Intermediario 198

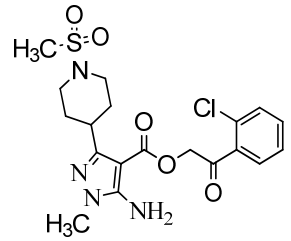
5-Amino-1-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 196 de la Etapa 2 ácido 5-amino-3-etil-1-isopentil-1H-pirazol-4-carboxílico (810 mg, 3.60 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (930 mg, 3.96 mmol) usando fluoruro de potasio (315 mg, 5.4 mmol) en DMF seca (10.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 durante 4h para producir 850 mg del producto como un sólido pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.58-1.71 (m, 4H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.30-3.49 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.85-3.88 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 1H).

Intermediario 199

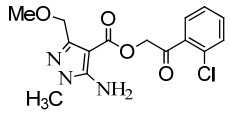
5-Amino-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 192 de la Etapa 2 (950 mg, 3.14 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (806 g, 3.46 mmol) usando fluoruro de potasio (274 mg, 4.71 mmol) en DMF seca (10.0 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 630 mg del producto como sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.57-1.63 (m, 2H), 1.89-1.99 (m, 2H), 2.50-2.51 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.57-3.60 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.59-7.60 (m, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

Intermediario 200

5-Amino-3-(metoximetil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

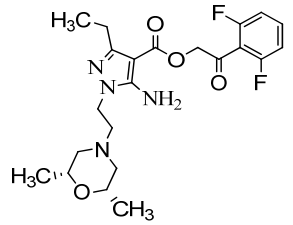


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 107 de la Etapa 2 (1.0 g, 5.40 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.4 g, 5.94 mmol) usando fluoruro de potasio (470 mg, 8.1 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 870 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.19 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.57-7.59 (m,

2H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 201

5-Amino-1-(2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (5.3 g, 0.026 mmol) con (2R,6S)-4-(hidrazinilmetil)-2,6-dimetilmorfolina (5.57 g, 0.032 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (9.26 mL, 0.053 mol) en etanol seco (55 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 4.7 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.67 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.79 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.27 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (4.6 g, 0.014 mmol) con hidróxido de potasio (1.67 g, 0.029 mmol) en agua (17 mL) y etanol (34 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 2.83 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.04 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 1.68 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H),

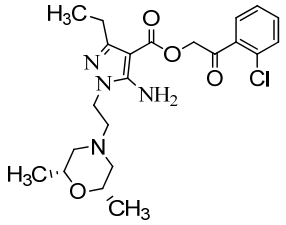
3.50-3.55 (m, 2H), 3.93 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 6.23 (s, 2H), 11.76 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-(2-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.50 g, 5.06 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.42 g, 6.08 mmol) usando fluoruro de potasio (441 mg, 7.60 mmol) en DMF seca (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.03 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.03-1.09 (m, 9H), 1.68 (t, ***J*** = 10.4 Hz, 2H), 2.49-2.58 (m, 4H), 2.80 (d, ***J*** = 10.8 Hz, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.96 (t, ***J*** = 6.4 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Intermediario 202

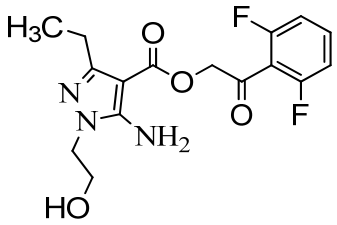
5-Amino-1-(2-((2R, 6S)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 201 de la Etapa 2 (1.30 g, 4.39 mol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.23 g, 5.27 mol) usando fluoruro de potasio (382 mg, 6.58 mmol) en DMF seca (13 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.1 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.03-1.09 (m, 9H), 1.67 (t, ***J*** = 10.8 Hz, 2H), 2.50-2.59 (m, 4H), 2.80 (t, ***J*** = 10.8 Hz, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.96 (t, ***J*** = 10.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.39 (s, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.78 (d, ***J*** = 7.2 Hz, 1H).

Intermediario 203

5-Amino-3-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-etoxipent-2-enoato de (E)-etilo (5.0 g, 0.025 mol) con 2-hidroxi etilhidrazina (2.31 g, 0.030 mol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (8.6 mL, 0.050 mol) en etanol seco (50 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 4.46 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.11 (dt, J_1 = 1.2 Hz, J_2= 5.4 Hz, 3H), 1.25 (dt, J_1 = 1.2 Hz, J_2= 6.8 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.92 (br s, 1H), 6.07 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (4.4 g, 0.019 mol) con hidróxido de potasio (2.1 g, 0.029 mol) en agua (15 mL) y etanol (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 2.73 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.59 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 11.80 (s, 1H).

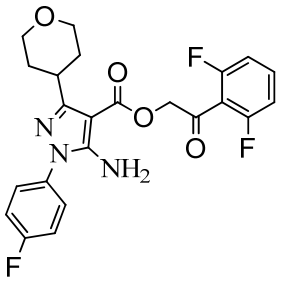
Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-

carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (2.70 g, 0.013 mol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (3.82 g, 0.016 mol) usando fluoruro de potasio (1.18 g, 0.020 mol) en DMF seca (27 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.78 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (q, J = 5.6 Hz, 2H),3.89 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.20 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H)

Intermediario 204

5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(metoxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metilen)malononitrilo (3.2 g, 16.6 mmol) con clorhidrato de 4-fluorofenil hidrazina (2.7 g, 16.6 mmol) usando *N*,*N*-diisopropiletilamina (5.7 mL, 33.2 mmol) en etanol seco (32 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 3.58 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.70-1.81 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 1H), 3.28-3.62 (m, 4H), 3.90-3.92 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(4-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-

piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxílico

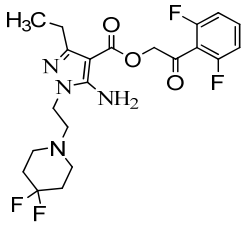
El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (3.5 g, 12.2 mmol) con hidróxido de sodio (2.9 g, 73.3 mmol) en agua (29 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 2.73 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67-1.73 (m, 3H), 3.24-3.41 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 6.30 (br s, 2H), 7.35 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54-7.57 (m, 2H), 12.17 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-(4-fluorofenil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 3.27 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (924 mg, 3.93 mmol) usando fluoruro de potasio (285 mg, 4.90 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 905 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64-1.68 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.44 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 1H).

Intermediario 205

5-Amino-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-

3-metoxipent-2-enoato de (E)-etilo (2.5 g, 12.67 mmol) con 4,4-difluoro-1-(2-hidraziniletil)piperidina (2.72 g, 15.2 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (4.4 mL, 25.3 mmol) en etanol seco (25 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.55 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.21-1.41 (m, 6H), 2.03-2.12 (m, 4H), 2.72-2.84 (m, 6H), 2.93-2.96 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 4.30 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H); ESI (***m/z***) 331 $(M+H)^+$.

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

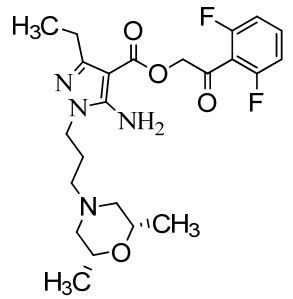
El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (1.5 g, 4.5 mmol) con hidróxido de potasio (510 mg, 6.08 mmol) en agua (50 mL) y etanol (15 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 190 mg del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 3H), 1.88-1.99 (m, 4H), 2.50-2.61 (m, 6H), 2.67 (t, ***J*** = 6.4 Hz, 2H), 3.93 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 6.22 (s, 2H), 11.72 (s, 1H); ESI (***m/z***) 303 $(M+H)^+$.

Etapa 3: 5-Amino-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (870 mg, 2.87 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (820 mg, 3.45 mmol) usando fluoruro de potasio (250 mg, 4.31 mmol) en DMF seca (9 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 340 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 3H), 1.88-1.98 (m, 4H), 2.50-2.68 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 3.96 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.26 (t, ***J*** = 8.4 Hz, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H); ESI (***m/z***) 457 $(M+H)^+$.

Intermediario 206

5-Amino-1-(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)propil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)propil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-metoxipent-2-enoato de (E)-etilo (7.0 g, 0.035 mol) con (2R,6S)-4-(3-hidrazinilpropil)-2,6-dimetilmorfolina (7.96 g, 0.042 mol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (12.3 mL, 0.070 mol) en etanol seco (70 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 3.0 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.02-1.06 (m, 8H), 1.10 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 1.53 (t, ***J*** = 10.4 Hz, 2H), 1.78-1.81 (m, 2H), 2.20 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (q, ***J*** = 7.6 Hz, 2H), 2.69 (d, ***J*** = 10.8 Hz, 2H), 3.51-3.56 (m, 2H), 3.82 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 4.16 (q, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 6.19 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-(3-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)propil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (3.0 g, 9.25 mmol) con hidróxido de potasio (1.03 g, 18.51 mmol) en agua (12 mL) y etanol (23 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 1.32 g del producto deseado como un sólido.

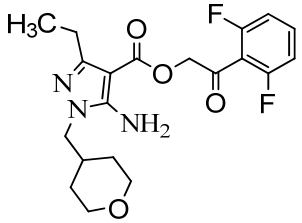
Etapa 3: 5-Amino-1-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del

intermediario de la Etapa 2 (1.30 g, 4.19 mol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.18 g, 5.03 mol) usando fluoruro de potasio (365 mg, 6.29 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 314 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84-1.10 (m, 9H), 1.54 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 1.79-1.91 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.70 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66-7.69 (m, 1H).

Intermediario 207

5-Amino-3-etil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-metoxipent-2-enoato de (E)-etilo (3.2 g, 16.22 mmol) con ((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)hidrazina (2.53 g, 19.47 mmol) usando *N,N*-diisopropiletilamina (5.6 mL, 32.44 mmol) en etanol seco (732 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 3.02 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.18-1.57 (m, 10H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 6.20 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del

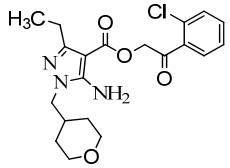
intermediario de la Etapa 1 (3.50 g, 12.45 mmol) con hidróxido de potasio (1.7 g, 24.91 mmol) en agua (20 mL) y etanol (35 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 3.05 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.21 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.24-1.42 (m, 4 H), 1.98-1.99 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 4H), 6.17 (s, 2H), 11.86 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.0 g, 3.95 mol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.10 g, 4.74 mol) usando fluoruro de potasio (344 mg, 5.92 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 462 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 4.8 Hz, 3H), 1.09-1.33 (m, 2H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 1H), 2.54 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.80-3.84 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 1H).

Intermediario 208

5-Amino-3-etil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

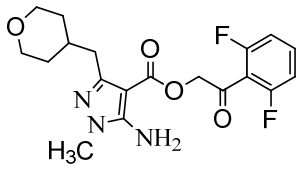


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 207 (1.0 g, 3.95 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.23 g, 4.74 mmol) usando fluoruro de potasio (344 mg, 5.95 mmol) en DMF seca (13 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 583 mg del producto como

un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.06 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 1.23-1.29 (m, 2H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.99-2.0 (m, 1H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 10.0Hz, 2H), 3.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81-4.12 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H).

Intermediario 209

5-Amino-1-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-1-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(1-metoxi-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etiliden)malononitrilo (1.8 g, 8.73 mmol) con sulfato de metilhidrazina (1.3 g, 8.73 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (3.0 mL, 17.47 mmol) en etanol seco (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.12 g del producto como sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26-1.51 (m, 2H), 1.63 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 10.4 Hz, 2H), 1.89-2.0 (m, 1H), 2.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.39 (dt, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 12.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.96 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 2H), 4.35-4.40 (br s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-1-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (1.10 g, 4.99 mmol) con hidróxido de sodio (1.2 g, 29.90 mmol) en agua (12 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 870 mg del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10-1.54 (m, 6H),

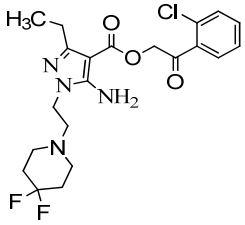
1.91-1.99 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 2H), 3.17-3.54 (m, 6H), 3.81 (d, ***J*** = 9.6 Hz, 3H), 6.12 (s, 2H), 11.88 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-1-metil-3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (850 mg, 3.55 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.0 g, 4.26 mmol) usando fluoruro de potasio (310 mg, 5.33 mmol) en DMF seca (9 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 506 mg del producto como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.13-1.23 (m, 2H), 1.47-1.50 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 2H), 3.20 (t, ***J*** = 10.4 Hz, 2H), 3.47 (t, ***J*** = 9.6 Hz, 3H), 3.79 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 7.26 (t, ***J*** = 8.8 Hz, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H).

Intermediario 210

5-Amino-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-3-etil-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo

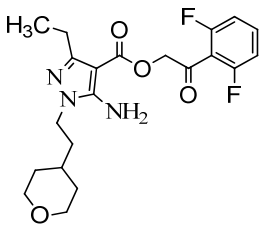


El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 205 de la Etapa 2 (330 mg, 0.99 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (280 mg, 1.19 mmol) usando fluoruro de potasio (90 mg, 1.49 mmol) en DMF seca (3.5 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 330 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): d 1.21 (t, ***J*** =7.6 Hz, 3H), 1.27-1.43 (m, 4H), 2.15 (br s, 2H), 2.73 (t, ***J*** = 7.6Hz, 2H), 2.83 (br s, 2H), 2.97 (s, 2H), 4.20 (br s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 7.37-

7.41 (m, 1H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.67-7.69 (m, 1H).

Intermediario 211

5-Amino-3-etil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-metoxipent-2-enoato de (E)-etilo (3.2 g, 16.22 mmol) con ((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)hidrazina (2.80 g, 19.47 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (5.6 mL, 32.44 mmol) en etanol seco (32 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 4.03 g del producto como aceite pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.09 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 4H), 1.25 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 4H), 1.34-1.36 (m, 1H), 1.55-1.60 (m, 4H), 2.59 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.23 (t, ***J*** = 11.6 Hz, 2H), 3.80-3.87 (m, 4H), 4.16 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (4.0 g, 13.60 mmol) con hidróxido de potasio (1.8 g, 27.10 mmol) en agua (10 mL) y etanol (40 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 2.42 g del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07-1.24 (m, 5H), 1.44-1.60 (m, 5H), 2.58 (q, ***J*** = 7.6 Hz, 2H), 3.21 (t, ***J*** = 10.0 Hz, 2H), 3.82-3.85 (m, 4H), 6.14 (s, 2H), 11.68 (br s,

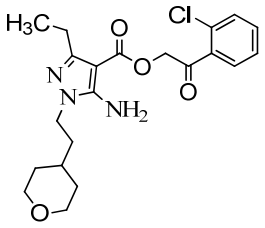
1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 207 de la Etapa 2 (1.0 g, 3.74 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.05 g, 4.49 mmol) usando fluoruro de potasio (325 mg, 5.61 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.32 g del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.07 (t, J = 7.6Hz, 3H), 1.15-1.61 (m, 7H), 2.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.29 (s, 2H), 7.26 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H).

Intermediario 212

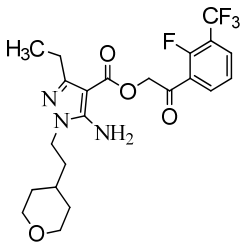
5-Amino-3-etil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 211 de la Etapa 2 (1.20 g, 4.49 mmol) con 2-bromo-1-(2-clorofenil)etanona (1.60 g, 6.74 mmol) usando fluoruro de potasio (520 mg, 8.98 mmol) en DMF seca (12 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 980 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, J = 3.2 Hz, 3H), 1.15-1.62 (m, 7H), 2.57 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 4H), 5.32 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.77-7.80 (m, 1H).

Intermediario 213

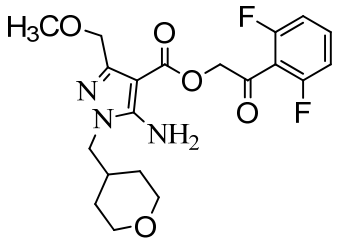
5-Amino-3-etil-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxoetilo



El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario 211 de la Etapa 2 (1.0 g, 3.74 mmol) con 2-bromo-1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)etanona (1.6 g, 5.61 mmol) usando fluoruro de potasio (434 mg, 7.49 mmol) en DMF seca (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 1.35 g del producto como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 1.13-1.63 (m, 7H), 2.61 (q, ***J*** = 7.2 Hz, 2H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.79-3.90 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 7.59 (t, ***J*** = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (t, ***J*** = 7.6 Hz, 1H), 8.20 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 1H).

Intermediario 214

5-Amino-3-(metoximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-(metoximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(1-(4-hidroxibutoxi)-2-metoxietiliden)malononitrilo (2.14 g, 10.25 mmol)

con ((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)hidrazina (1.6 g, 12.30 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (3.5 mL, 20.5 mmol) en etanol seco (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.72 g del producto como aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): d 1.20-1.28 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 3.17 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (dd, J_1 = 2.8 Hz, J_2 = 11.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 6.60 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-(metoximetil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (2.2 g, 8.80 mmol) con hidróxido de sodio (3.52 g, 88.0 mmol) en agua (44 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 1.92 mg del producto deseado como un aceite pegajoso marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): d 1.17-1.27 (m, 2H), 1.39-1.42 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.76-3.84 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 6.26 (s, 2H), 11.94 (s, 1H); ESI (m/z) 269 $(M)^+$.

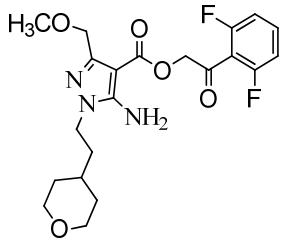
Etapa 3: 5-Amino-3-(metoximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.9 g, 7.06 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (2.0 g, 8.47 mmol) usando fluoruro de potasio (615 mg, 10.59 mmol) en DMF seca (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 836 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): d 1.20-1.30 (m, 2H), 1.40-1.42 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 3.17-3.26 (m, 5H), 3.78-4.14 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.41 (s, 2H), 7.24-7.29 (m. 2H), 7.64-7.71 (m, 1H); ESI (m/z) 424 $(M)^+$.

Intermediario 215

5-Amino-3-(metoximetil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-

pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-(metoximetil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-(1,2-dimetoxietiliden)malononitrilo (2.8 g, 19.73 mmol) con (2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)hidrazina (2.8 g, 19.73 mmol) usando ***N,N***-diisopropiletilamina (6.8 mL, 39.46 mmol) en etanol seco (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 2.0 g del producto como aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.12-1.16 (m, 7H), 3.16-3.21 (m, 5H), 3.79-3.89 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 6.58 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-(metoximetil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (2.0 g, 7.93 mmol) con hidróxido de sodio (3.17 g, 79.3 mmol) en agua (20 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Intermediario 96 para producir 353 mg del producto deseado como un aceite pegajoso marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.15-1.60 (m, 7H), 1.91 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 4H), 3.80-3.89 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 11.94 (s, 1H).

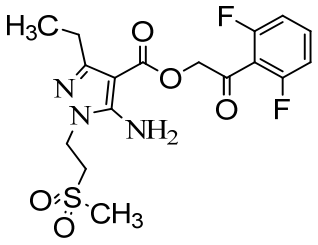
Etapa 3: 5-Amino-3-(metoximetil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (1.1 g, 3.88 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (1.37 g, 5.83 mmol) usando fluoruro de potasio

(450 mg, 7.77 mmol) en DMF seca (11 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 353 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.15-1.61 (m, 7H), 3.16-3.27 (m, 5H), 3.82 (dd, *J* = 2.8Hz, 11.6 Hz, 2H), 3.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.38 (s, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64-7.72 (m, 1H).

Intermediario 216

5-Amino-3-etil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo



Etapa 1: 5-Amino-3-etil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título se preparó por la reacción de 2-ciano-3-metoxipent-2-enoato de (Z)-etilo (3.0 g, 15.21 mmol) con (2-(metilsulfonil)etil)hidrazina (2.5 g, 18.10 mmol) usando *N,N*-diisopropiletilamina (5.24 mL, 30.40 mmol) en etanol seco (30 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Intermediario 75 para producir 1.0 g del producto como aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.61 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.34 (s, 2H).

Etapa 2: Ácido 5-amino-3-etil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 1 (1.0 g, 3.46 mmol) con hidróxido de potasio

(0.387 g, 6.91 mmol) en agua (5 mL) y etanol (10 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 3 del Intermediario 1 para producir 430 mg del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.30 (s, 2H), 12.01 (br s, 1H).

Etapa 3: 5-Amino-3-etil-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1H-pirazol-4-carboxilato de 2-(2,6-difluorofenil)-2-oxoetilo

El compuesto del título se preparó por la reacción del intermediario de la Etapa 2 (200 mg, 0.765 mmol) con 2-bromo-1-(2,6-difluorofenil)etanona (215 mg, 0.918 mmol) usando fluoruro de potasio (67 mg, 1.14 mmol) en DMF seca (2 mL) según el procedimiento descrito en la Etapa 4 del Intermediario 1 para producir 220 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.58 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.54 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.47 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 1H).

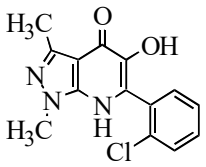
Ejemplos

Los compuestos de la presente invención mostrados a continuación son preparados a partir de los intermediarios descritos anteriormente usando los esquemas de reacción de síntesis 1 a 20. Los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la presente invención se dan a continuación.

Método A:

Ejemplo 1

Síntesis de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona

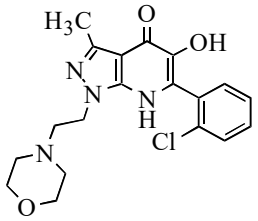


Una mezcla de 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo (590 mg, 1.91 mmol) y ácido polifosfórico (6.0 mL) se calentó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice para proporcionar 112 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.52 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 11.62 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 290 $(M+H)^+$.

Método B:

Ejemplo 2

Síntesis de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona

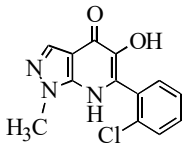
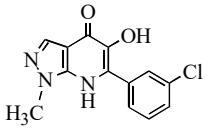


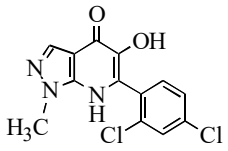
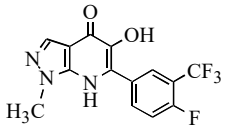
Una solución de 5-amino-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazol-4-carboxilato de 2-(2-clorofenil)-2-oxoetilo (Intermediario-91, 4.0 g, 9.85 mmol) en ácido sulfúrico conc. (30 mL) se agitó a 80 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se apagó con agua enfriada con hielo (35 mL). El sólido precipitado se filtró y se secó bien para obtener 1.56 g del producto deseado. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.39-2.52 (m, 7H), 2.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.16-3.41 (m, 4H),

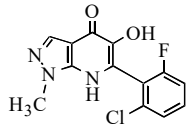
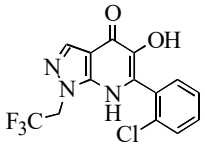
4.27 (s, 2H), 7.49-7.63 (m, 4H), 7.91 (br s, 1H), 11.89 (br s, 1H); ESI (m/z) 389 $(M+H)^+$.

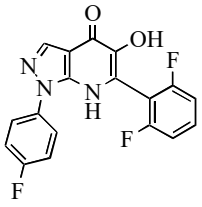
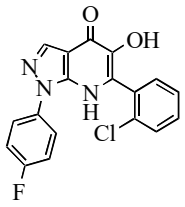
Los ejemplos 3-190, 193-194, 198, 200, 202-213, 215 y 217-218 dados en la Tabla-1 se prepararon siguiendo cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente. Las fórmulas estructuras, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS se proporcionan en la Tabla-1.

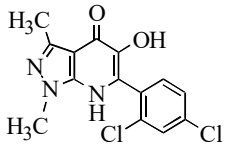
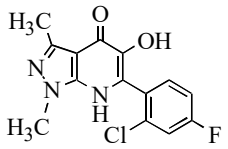
Tabla-1: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 3-190, 193-194, 198, 200, 202-213, 215 y 217-218.

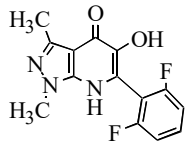
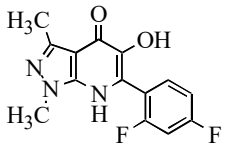
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
3		A / Intermediario -1	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.89 (s, 3H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.96-8.07 (m, 2H), 11.83 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 276 $(M+H)^+$.
4		A / Intermediario -2	6-(3-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.95 (s, 3H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.99-8.09 (m, 2H),

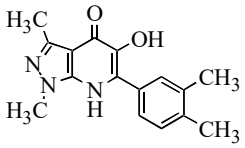
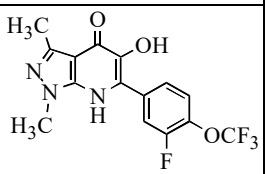
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
			8.51-8.60 (m, 2H), 11.45 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 276 $(M+H)^+$.
5		A / Intermediario -3	6-(2,4-Diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMF-d_6): δ 4.18 (s, 3H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.91-8.00 (m, 2H), 8.19-8.25 (m, 2H); APCI (*m/z*) 310 $(M+H)^+$.
6		A / Intermediario -4	6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-1-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.96 (s, 3H), 7.63 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31-8.40 (m, 2H); ESI (*m/z*) 328 $(M+H)^+$.

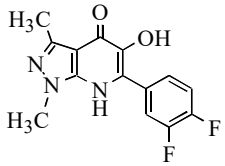
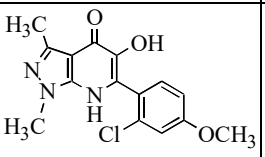
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
7		A / Intermediario -5	6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.89 (s, 3H), 7.25-7.50 (m, 3H), 7.95-8.06 (m, 1H), 8.39-8.48 (m, 1H), 11.43 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 294 $(M+H)^+$.
8		A / Intermediario -6	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.17 (q, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 11.58 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 344 $(M+H)^+$.

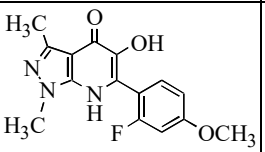
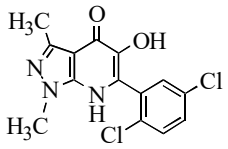
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
9		A / Intermediario -7	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 8.24 (br s, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 11.83 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 356 $(M-H)^-$.
10		A / Intermediario -8	6-(2-Clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.31-7.54 (m, 5H), 8.25-8.27 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 11.43 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 356 $(M+H)^+$.

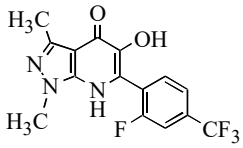
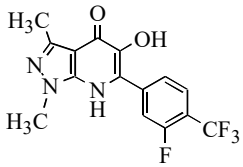
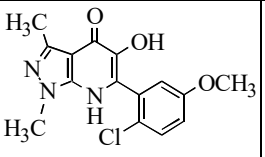
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
11		A / Intermediario -10	6-(2,4-Diclorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 11.57 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 324 $(M)^+$.
12		A / Intermediario -11	6-(2-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.49 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.32-7.42 (m, 1H), 7.51-7.67 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 1H), 11.58 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 308 $(M+H)^+$.

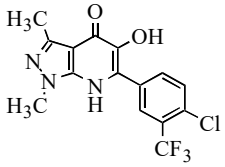
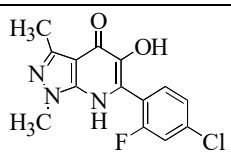
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
13		A / Intermediario -12	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.46 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.41-7.66 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 11.70 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 292 $(M+H)^+$.
14		A / Intermediario -13	6-(2,4-Difluorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.47 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.30-7.48 (m, 1H), 7.52-7.70 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 11.56 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 292 $(M+H)^+$.

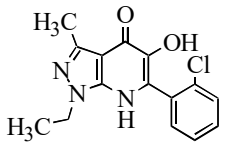
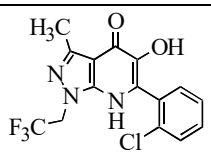
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
15		A / Intermediario -14	6-(3,4-Dimetilfenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.30 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 284 $(M+H)^+$.
16		A / Intermediario -15	6-[3-Fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMF-d_7): δ 2.56 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.68 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.80-8.30 (m, 2H), 11.25 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 358 $(M+H)^+$.

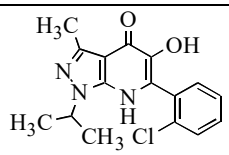
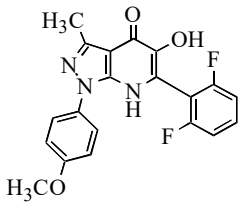
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
17		A / Intermediario -16	6-(3,4-Difluorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.55 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.75-7.92 (m, 3H), 11.32 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 292 $(M+H)^+$.
18		A / Intermediario -17	6-(2-Cloro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 11.52 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 320 $(M+H)^+$.

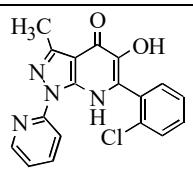
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
19		A / Intermediario -18	6-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.45 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.90-7.02 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 304 $(M+H)^+$.
20		A / Intermediario -19	6-(2,5-Diclorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.47 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.55-7.66 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 11.60 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 326 $(M)^+$.

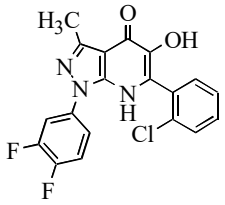
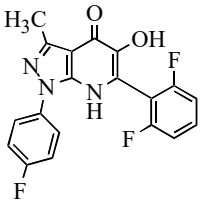
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
21		A / Intermediario -20	6-[2-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6, intercambio de D_2O): δ 2.47 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.72-7.81 (m, 3H); ESI (*m/z*) 339 $(M-H)^-$.
22		A / Intermediario -21	6-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMF-d_7): δ 2.57 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 7.92-8.00 (m, 1H), 8.03 (s, 1H); ESI (*m/z*) 342 $(M+H)^+$.
23		A / Intermediario -22	6-(2-Cloro-5-metoxifenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-

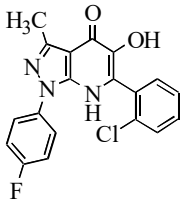
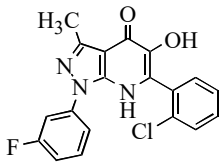
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.07 (br s, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 11.57 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 318 $(M-H)^-$.
24		A / Intermediario -23	6-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.85 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 7.07 (br s, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 11.57 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 358 $(M+H)^+$.
25		A / Intermediario -24	6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-

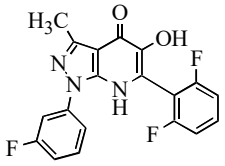
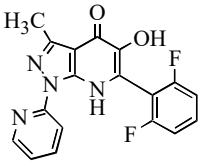
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.46 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 11.57 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 308 $(M+H)^+$.
26		A / Intermediario -25	6-(2-Clorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 4.16 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.48-7.53 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 11.56 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 304 $(M+H)^+$.
27		A / Intermediario -26	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-

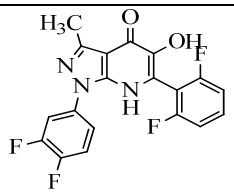
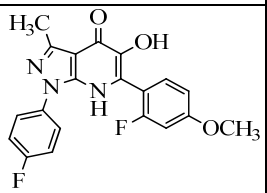
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.56 (s, 3H), 5.09 (br s, 2H), 7.42-7.63 (m, 4H), 8.13 (s, 1H), 11.85 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 358 $(M+H)^+$.
28		A / Intermediario -27	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(propan-2-il)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 2.49 (s, 3H), 4.74-4.78 (m, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 318 $(M+H)^+$.
29		A / Intermediario -28	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-(4-metoxifenil)-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H

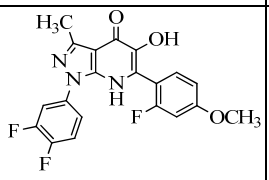
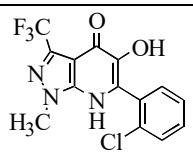
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.64 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 11.71 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 384 $(M+H)^+$.
30		A / Intermediario -29	6-(2- Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(piridin-2-il)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.62 (s, 3H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.45 (br s, 2H), 11.41 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 353 $(M+H)^+$.

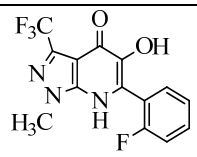
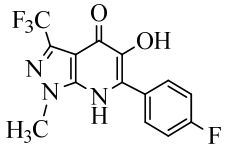
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
31		A / Intermediario -30	6-(2-Clorofenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.64 (s, 3H), 7.46-7.57 (m, 5H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.29-8.32 (m, 1H), 11.18 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 388 $(M+H)^+$.
32		A / Intermediario -31	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.64 (s, 3H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.20 (br s, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.93 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 372 $(M+H)^+$.

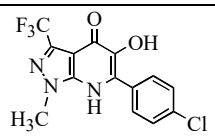
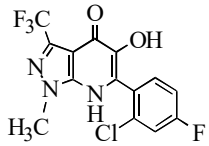
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
33		A / Intermediario -32	6-(2-Clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.63 (s, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.40-7.65 (m, 6H), 8.21 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 368 $(M+H)^+$.
34		A / Intermediario -33	6-(2-Clorofenil)-1-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.64 (s, 3H), 7.01 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 5H), 8.13 (br s, 2H), 8.44 (br s, 1H), 10.92 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 368 $(M+H)^+$.

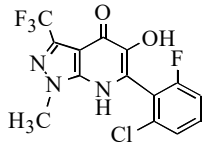
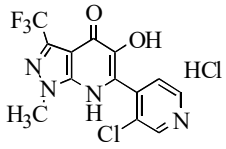
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
35		A / Intermediario -34	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(3-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.65 (s, 3H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 8.09-8.12 (m, 2H), 8.68 (br s, 1H), 11.01 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 372 $(M+H)^+$.
36		A / Intermediario -35	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(piridin-2-il)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.62 (s, 3H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.45 (br s,

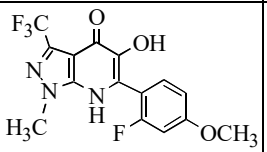
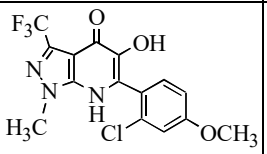
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			1H), 8.70 (s, 1H), 11.68 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 355 $(M+H)^+$.
37		A / Intermediario -36	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(3,4-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.64 (s, 3H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.64 (br s, 1H), 10.90 (br s, 1H). ESI (*m/z*) 355 $(M+H)^+$.
38		A / Intermediario -37	6-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.48 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.89-

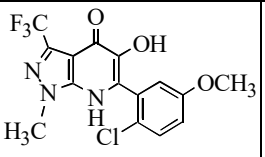
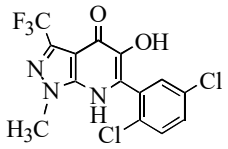
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			6.94 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 8.25-8.28 (m, 2H); APCI (*m/z*) 384 $(M+H)^+$.
39		A / Intermediario -38	1-(3,4-Difluorofenil)-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.62 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.91 (t, *J* = 9.9 Hz, 2H), 7.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.10-8.20 (m, 1H), 8.27-8.42 (m, 2H), 10.90 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 402 $(M+H)^+$.
40		A / Intermediario -39	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

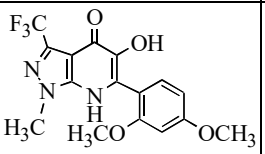
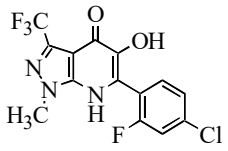
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			d$_6$): δ 3.98 (s, 3H), 7.41-7.55 (m, 4H), 8.33 (br s, 1H), 12.17 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 344 $(M+H)^+$.
41		A / Intermediario -40	6-(2-Fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 3.99 (s, 3H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 2H), 8.39 (br s, 1H), 12.05 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 344 $(M+H)^+$.
42		A / Intermediario -41	6-(4-Fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 4.03 (s, 3H), 7.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.85-7.95 (m,

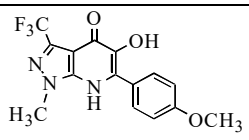
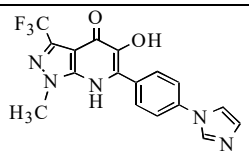
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 11.10 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 328 $(M+H)^+$.
43		A / Intermediario -42	6-(4-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.03 (s, 3H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.40 (br s, 1H), 11.40 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 342 $(M+H)^+$.
44		A / Intermediario -43	6-(2-Cloro-4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H* pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.98 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H), 12.10 (br s, 1H); APCI (*m/z*)

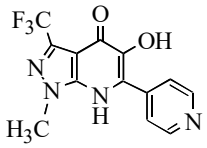
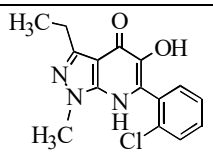
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			362 $(M+H)^+$.
45		A / Intermediario -44	6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.98 (s, 3H), 7.41-7.61 (m, 3H), 8.59 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 362 $(M+H)^+$.
46		A / Intermediario -45	Clorhidrato de 6-(3-cloropiridin-4-il)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.00 (s, 3H), 7.05-7.39 (m, 3H), 7.56-7.60 (m, 1H), 8.65-8.68 (m, 1H), 8.80 (s, 1H); APCI (*m/z*) 345 $(M+H)^+$.

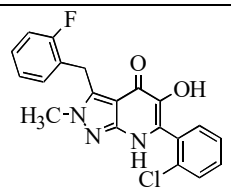
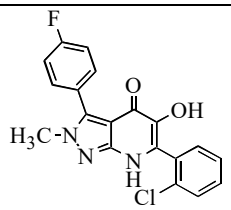
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
47		A / Intermediario -46	6-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.84 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 12.04 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 358 $(M+H)^+$.
48		A / Intermediario -47	6-(2-Cloro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.84 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 8.23 (br

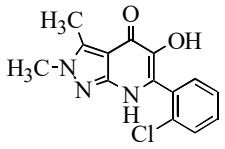
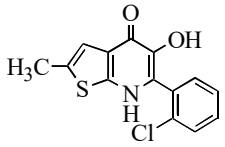
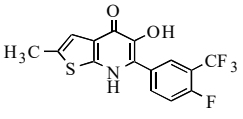
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			s, 1H), 12.1 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 374 $(M+H)^+$.
49		A / Intermediario -48	6-(2-Cloro-5-metoxifenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.79 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 8.29 (br s, 1H), 12.16 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 374 $(M+H)^+$.
50		A / Intermediario -49	6-(2,5-Diclorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.98 (s, 3H), 7.58-7.62 (m, 3H); APCI (*m/z*) 379 $(M+H)^+$.

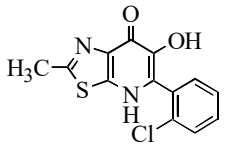
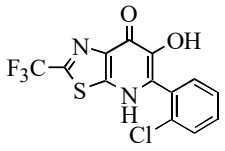
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
51		A / Intermediario -50	6-(2,4-Dimetoxifenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.64 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 6.46-6.71 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 12.01 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 370 $(M+H)^+$.
52		A / Intermediario -51	6-(4-Cloro-2-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.99 (s, 3H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 8.55 (br s, 1H), 11.24 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 362 $(M+H)^+$.

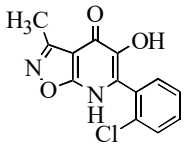
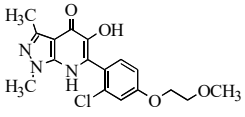
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
53		A / Intermediario -52	5-Hidroxi-6-(4-metoxifenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.83 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.95 (br s, 2H), 10.52 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 340 $(M+H)^+$.
54		A / Intermediario -53	5-Hidroxi-6-[4-(1*H*-imidazol-1-il)fenil]-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.05 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.78-7.87 (m, 3H), 7.90-8.21 (m, 2H), 8.39 (s, 1H); APCI (*m/z*) 376 $(M+H)^+$.

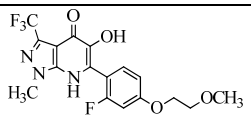
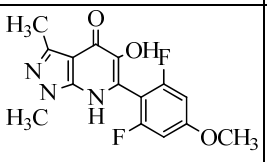
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
55		A / Intermediario -54	5-Hidroxi-1-metil-6-(piridin-4-il)-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.04 (s, 3H), 7.85-7.94 (m, 2H), 8.67-8.79 (m, 2H); APCI (*m/z*) 309 $(M-H)^-$.
56		A / Intermediario -55	6-(2-Clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.87 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 11.60 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 304 $(M+H)^+$.

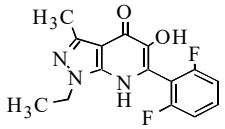
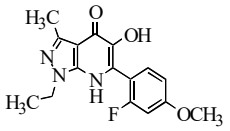
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
57		A / Intermediario -56	6-(2-Clorofenil)-3-(2-fluorobencil)-5-hidroxi-2-metil-2,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.83 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 384 $(M+H)^+$.
58		A / Intermediario -57	6-(2-Clorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-2-metil-2,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.89 (s, 3H), 7.38 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.45-7.65 (m, 5H), 7.76 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 11.50 (br s,

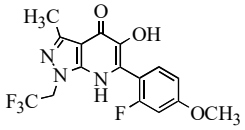
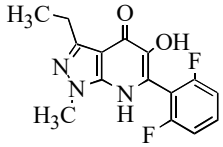
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			1H); APCI (*m/z*) 370 $(M+H)^+$.
59		A / Intermediario -58	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-2,3-dimetil-2,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.67 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.39-7.62 (m, 5H), 11.20 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 290 $(M+H)^+$.
60		A / Intermediario -60	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-2-metiltieno[2,3-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.56 (s, 3H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 8.62 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 12.45 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 292 $(M+H)^+$.
61		A / Intermediario	6-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-2-

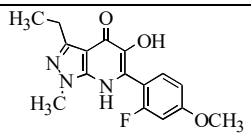
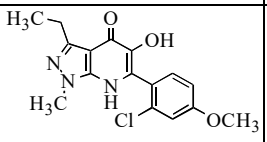
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
		-61	metiltieno[2,3-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.52 (s, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.32-8.45 (m, 2H), 9.10 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 344 $(M+H)^+$.
62		A / Intermediario -66	5-(2-Clorofenil)-6-hidroxi-2-metil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-7(4*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.78 (s, 3H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.50-7.52 (m, 1H), 9.03 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 293 $(M+H)^+$.
63		A / Intermediario -67	5-(2-Clorofenil)-6-hidroxi-2-trifluorometil[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-7(4*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.40-7.62 (m, 4H), 9.54 (br s, 1H), 12.40 (br s,

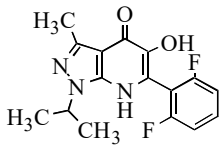
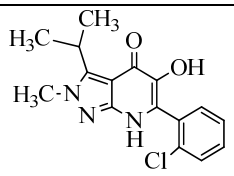
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			1H); APCI (*m/z*) 347 $(M+H)^+$.
64		A / Intermediario -68	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil[1,2]oxazolo[5,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.54 (s, 3H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 1H); APCI (*m/z*) 275 $(M-H)^-$.
65		A / Intermediario -69	6-(2-Cloro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.46 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.19 (s, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 11.53 (s, 1H); ESI (*m/z*) 364 $(M+H)^+$.

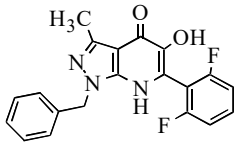
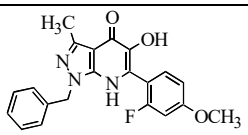
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
66		A / Intermediario -70	6-(2-Fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.67 (s, 3H), 3.92-3.97 (m, 4H), 4.17 (s, 3H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 12.03 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 400 $(M-H)^-$.
67		A / Intermediario -71	6-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 11.64 (s, 1H); ESI (*m/z*) 322 $(M+H)^+$.

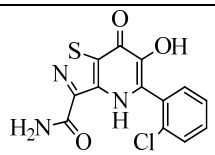
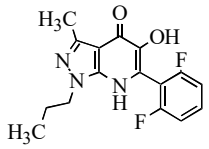
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
68		A / Intermediario -72	6-(2,6-Difluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24-1.32 (m, 3H), 3.99-4.18 (m, 2H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 11.66 (s, 1H); ESI (*m/z*) 304 $(M-H)^-$.
69		A / Intermediario -73	1-Etil-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.90-7.04 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 11.47 (s, 1H); ESI (*m/z*) 318 $(M+H)^+$.

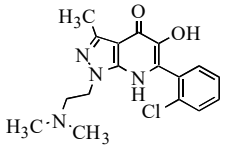
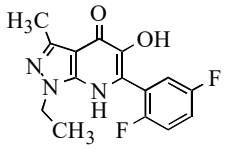
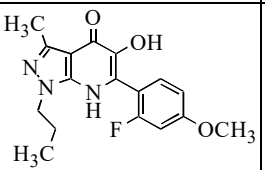
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
70		A / Intermediario -74	6-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.50 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.09-5.14 (m, 2H), 6.91-7.04 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 11.75 (s, 1H); ESI (*m/z*) 372 $(M+H)^+$.
71		A / Intermediario -75	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 2.87 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.50-7.68 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 11.67 (br s, 1H); ESI (m/z) 306 $(M+H)^+$.

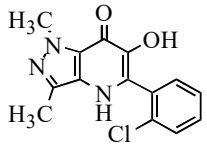
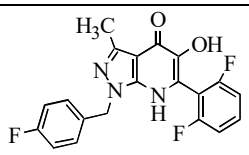
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
72		A / Intermediario -76	3-Etil-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.85 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.90-7.03 (m, 2H), 7.45 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 11.51 (s, 1H); ESI (m/z) 318 $(M+H)^+$.
73		A / Intermediario -77	6-(2-Cloro-4-metoxifenil)-3-etil-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz,

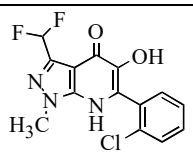
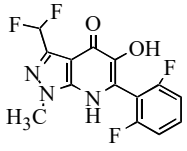
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			1H), 7.79 (s, 1H), 11.54 (s, 1H); ESI (*m/z*) 332 $(M-H)^-$.
74		A / Intermediario -78	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-isopropil-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 2.48 (s, 3H), 4.62-4.69 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.57-7.61 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 11.59 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 320 $(M+H)^+$.
75.		A / Intermediario -79	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-isopropil-2-metil-2*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 3.44-3.552 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 7.30-7.52 (m, 4H), 8.89 (s, 1H); APCI

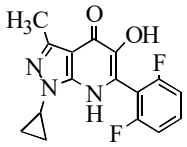
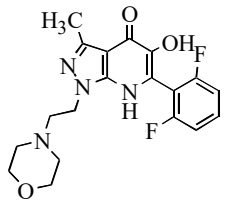
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(*m/z*) 318 $(M+H)^+$.
76		A / Intermediario -80	1-Bencil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 5.38 (s, 2H), 7.10-7.28 (m, 7H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.84 (s, 1H); ESI (m/z) 368 $(M+H)^+$.
77		A / Intermediario -81	1-Bencil-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.48 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.89-6.94 (m, 3H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 11.45 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 380 $(M+H)^+$.

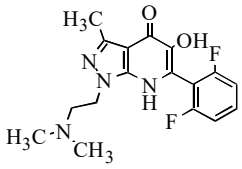
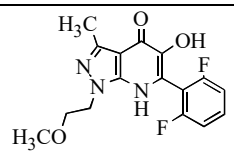
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
78		A / Intermediario -82	5-(2-Clorofenil)-6-hidroxi-7-oxo-4,7-dihidroisotiazolo[4,5-b]piridin-3-carboxamida; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.47-7.61 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H), 9.17 (br s, 1H), 11.65 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 320 $(M-H)^-$.
79		A / Intermediario -83	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.73 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 4.07 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.17-7.31 (m, 2H), 7.59-7.68 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.62 (s, 1H); ESI (*m/z*) 318 $(M-H)^-$.

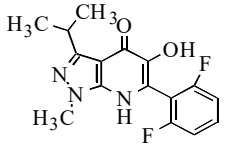
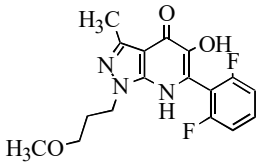
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
80		A / Intermediario -84	6-(2-Clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.18 (s, 3H), 2.49 (s, 6H), 2.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 7.42-7.60 (m, 4H); ESI (*m/z*) 347 $(M+H)^+$.
81		A / Intermediario -85	6-(2,5-Difluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 8.14 (br s, 1H), 11.55 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 306 $(M+H)^+$.
82		A / Intermediario -86	6-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-3-metil-1-propil-1*H*-

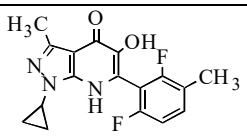
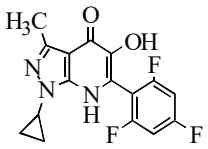
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05-4.18 (m, 2H), 6.85-7.05 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 11.44 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 332 $(M+H)^+$.
83		A / Intermediario -87	5-(2-Clorofenil)-6-hidroxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[4,3-b]piridin-7(4*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.35 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.75 (s, 1H); ESI (*m/z*) 290 $(M+H)^+$.
84		A / Intermediario -88	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-

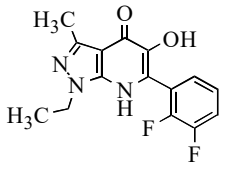
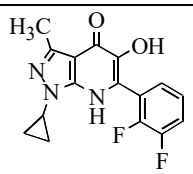
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.50 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 7.05-7.30 (m, 6H), 7.59 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.70 (s, 1H); APCI (*m/z*) 386 $(M+H)^+$.
85		B / Intermediario -89	6-(2-Clorofenil)-3-(difluorometil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.94 (s, 3H), 7.21 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.40-7.65 (m, 4H); APCI (*m/z*) 326 $(M+H)^+$.
86		B / Intermediario -90	3-(Difluorometil)-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.95 (s, 3H), 7.24 (t, *J* = 54 Hz, 1H), 7.15-7.40 (m,

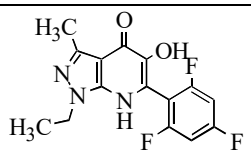
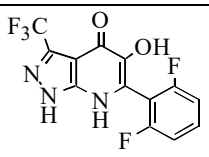
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 7.45-7.68 (m, 1H), 8.59 (br s, 1H), 12.18 (s, 1H); APCI (*m/z*) 326 $(M-H)^-$.
87		B / Intermediario -92	1-Ciclopropil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.97-1.05 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.44-3.55 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.76 (s, 1H); ESI (*m/z*) 318 $(M+H)^+$.
88		B / Intermediario -93	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.37-2.40 (m, 7H), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.36-3.45 (m, 4H), 4.24-4.27 (m,

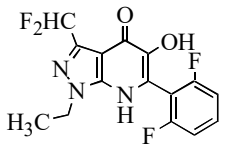
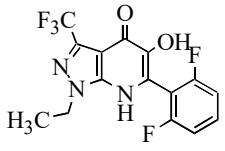
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.61-7.64 (m, 1H), 8.22-8.26 (m, 1H); APCI (*m/z*) 389 $(M-H)^-$.
89		B / Intermediario -94	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.16 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51-7.59 (m, 1H); ESI (*m/z*) 349 $(M+H)^+$.
90		B / Intermediario -95	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-(2-metoxietil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.50 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.64-

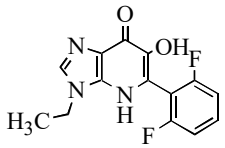
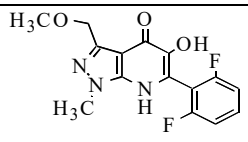
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			3.67 (m, 2H), 4.27-4.31 (m, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.60-7.63 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); APCI (*m/z*) 336 $(M+H)^+$.
91		B / Intermediario -96	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-isopropil-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H), 11.71 (s, 1H).
92		B / Intermediario -97	6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-1-(3-metoxipropil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 3.16 (s, 3H),

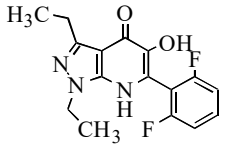
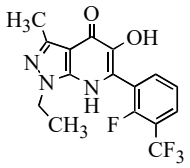
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			3.27 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 11.68 (s, 1H); APCI (*m/z*) 350 $(M+H)^+$.
93		B / Intermediario -98	1-Ciclopropil-6-(2,6-difluoro-3-metilfenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96-1.05 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.46-3.51 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H), 11.75 (s, 1H); APCI (*m/z*) 332 $(M+H)^+$.
94		B / Intermediario -99	1-Ciclopropil-5-hidroxi-3-metil-6-(2,4,6-trifluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona;

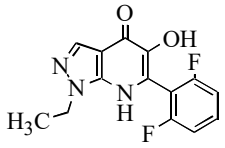
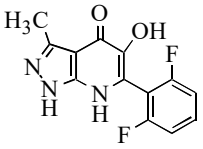
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.98-1.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 11.70 (s, 1H); APCI (*m/z*) 336 $(M+H)^+$.
95		B / Intermediario -100	6-(2,3-Difluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.20 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 11.57 (s, 1H); APCI (*m/z*) 306 $(M+H)^+$.
96		B / Intermediario -101	1-Ciclopropil-6-(2,3-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.98-1.15 (m,

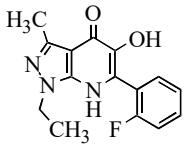
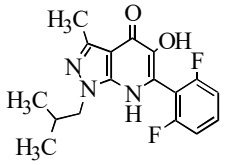
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			4H), 2.44 (s. 3H), 3.45-3.56 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.67 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 318 $(M+H)^+$.
97		B / Intermediario -102	1-Etil-5-hidroxi-3-metil-6-(2,4,6-trifluorofenil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.15 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.35-7.50 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 11.63 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 324 $(M+H)^+$.
98		B / Intermediario -103	6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.20-7.35 (m, 2H), 7.55-7.68 (m,

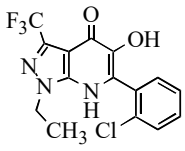
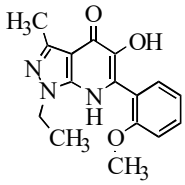
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			1H), 8.58-8.70 (m, 1H), 12.56 (br s, 1H), 14.02 (br s, 1H).
99		B / Intermediario -104	3-(Difluorometil)-6-(2,6-difluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 54Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.55-8.59 (m, 1H), 12.11 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 342 $(M+H)^+$.
100		B / Intermediario -105	6-(2,6-difluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.18-

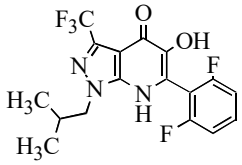
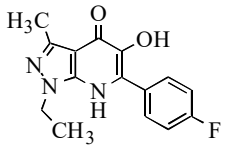
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			7.38 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 360 $(M+H)^+$.
101		B / Intermediario -106	5-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-6-hidroxi-3*H*-imidazo[4,5-b]piridin-7(4*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.40-7.52 (m, 1H), 8.27 (s, 1H); APCI (*m/z*) 392 $(M+H)^+$.
102		B / Intermediario -107	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-(metoximetil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.34 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 11.86 (br s, 1H); APCI

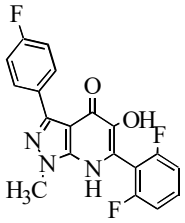
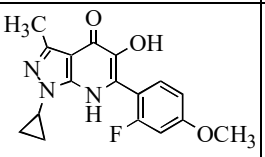
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(*m/z*) 323 $(M+H)^+$.
103		B / Intermediario -108	6-(2,6-Difluorofenil)-1,3-dietil-5-hidroxi-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20-1.35 (m, 6H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.23 (br s, 1H), 11.68 (s, 1H); APCI-MS (*m/z*) 320 $(M+H)^+$.
104		B / Intermediario -109	1-Etil-6-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.95 (m, 2H); APCI-MS (*m/z*)

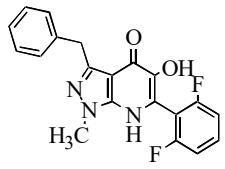
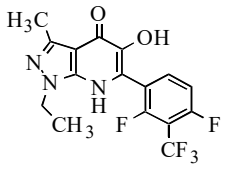
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			356 $(M+H)^+$.
105		B / Intermediario -110	6-(2,6-Difluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.50-7.59 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.90 (br s, 1H).
106		B / Intermediario -111	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.56 (s, 3H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 12.97 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 278 $(M+H)^+$.

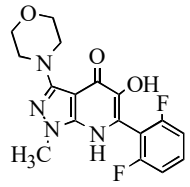
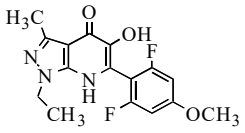
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
107		B / Intermediario -112	1-Etil-6-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.46-7.60 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 11.54 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 287 $(M+H)^+$.
108		B / Intermediario -113	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-isobutil-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.05-2.18 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.20-7.33 (m, 2H), 7.57-7.68 (m, 1H), 8.22 (br s, 1H),

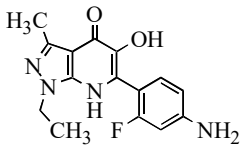
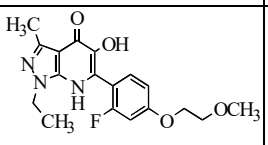
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			11.58 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 334 $(M+H)^+$.
109		B / Intermediario -114	6-(2-Clorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.37 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 4.38 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.40-7.70 (m, 4H), 8.31 (br s, 1H), 12.09 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 356 $(M+H)^+$.
110		B / Intermediario -115	1-Etil-5-hidroxi-6-(2-metoxifenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d,

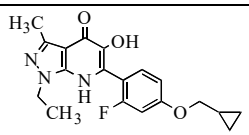
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 11.38 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 300 $(M+H)^+$.
111		B / Intermediario -116	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-isobutil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 2.10-2.21 (m, 1H), 4.13-4.20 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.56 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 388 $(M+H)^+$.
112		B / Intermediario -117	1-Etil-6-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.23 (q, *J* = 6.9

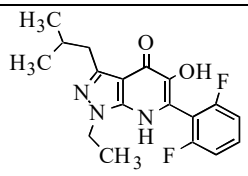
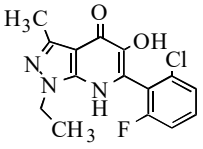
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 2H), 7.70-8.05 (m, 3H), 11.29 (m, 1H); APCI-MS (m/z) 288 $(M+H)^+$.
113		B / Intermediario -118	6-(2,6-Difluorofenil)-3-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.92 (s, 3H), 7.20-7.32 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.32-8.35 (m, 1H), 8.50-8.55 (m, 2H), 12.01 (s, 1H); APCI-MS (m/z) 370 $(M-H)^-$.
114		A / Intermediario -119	1-Ciclopropil-6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.98-1.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.85-

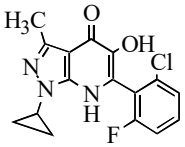
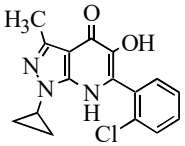
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			7.08 (m, 2H), 7.46 (t, *J* = 6.7Hz, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H), 11.55 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 330 $(M+H)^+$.
115		A / Intermediario -120	3-Bencil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.78 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.13-7.34 (m, 5H), 7.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 11.79 (s, 1H); ESI (*m/z*) 368 $(M+H)^+$.
116		B / Intermediario -121	6-(2,4-Difluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.12 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.40-7.65 (m,

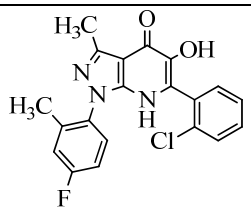
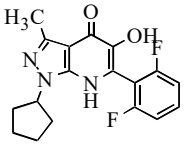
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			1H), 7.85-8.15 (m, 1H), 8.26-8.35 (m, 1H), 11.54 (br s, 1H); APCI-MS (m/z) 374 $(M+H)^+$.
117		B / Intermediario -122	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-morfolino-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.25 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 4H), 3.65-3.78 (m, 4H), 7.20-7.34 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H); APCI-MS (m/z) 362 $(M+H)^+$.
118		A / Intermediario -123	6-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (q, *J* = 6.9 Hz,

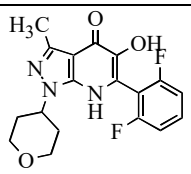
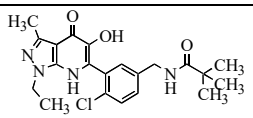
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 6.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 11.57 (s, 1H).
119		B / Intermediario -124	6-(4-Amino-2-fluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.38-6.54 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 11.33 (s, 1H); APCI (*m/z*) 303 $(M+H)^+$.
120		A / Intermediario -127	1-Etil-6-[2-fluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.47 (s,

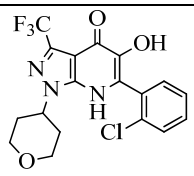
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			3H), 3.32 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.10-4.25 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 11.47 (s, 1H); APCI (*m/z*) 362 $(M+H)^+$.
121		A / Intermediario -128	6-[4-(Ciclopropilmetoxi)-2-fluorofenil]-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.33-1.65 (m, 4H), 2.00-2.19 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.77 (br s, 2H), 4.18 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 11.45 (s, 1H); APCI (*m/z*)

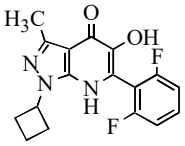
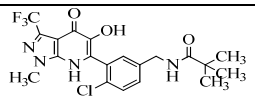
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			358 $(M+H)^+$.
122		B / Intermediario -129	6-(2,6-Difluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-(2-metilpropil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.91 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.10-2.25 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.57-7.68 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); APCI (*m/z*) 348 $(M+H)^+$.
123		B / Intermediario -130	6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.47 (s,

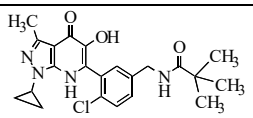
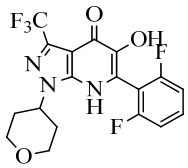
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			3H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.67 (s, 1H); APCI (*m/z*) 322 $(M+H)^+$.
124		A / Intermediario -131	6-(2-Cloro-6-fluorofenil)-1-ciclopropil-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.95-1.10 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 3.41-3.48 (m, 1H), 7.35-7.60 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 11.73 (s, 1H); APCI (*m/z*) 334 $(M+H)^+$.
125		A / Intermediario -132	6-(2-Clorofenil)-1-ciclopropil-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.95-1.15 (m,

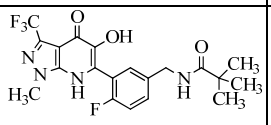
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			4H), 2.44 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 1H), 7.40-7.65 (m, 3H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); APCI (*m/z*) 316 $(M+H)^+$.
126		B / Intermediario -133	6-(2-Clorofenil)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.02 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 7.10-7.60 (m, 7H), 8.03 (s, 1H), 11.60 (s, 1H) APCI (*m/z*) 384 $(M+H)^+$.
127		B / Intermediario -134	1-Ciclopentil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.50-1.70 (m, 2H), 1.80-2.05 (m,

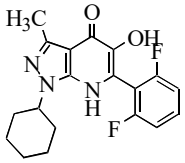
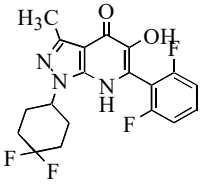
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			6H), 2.48 (s, 3H), 4.78-4.86 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 2H), 7.57-7.68 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.59 (s, 1H); APCI (*m/z*) 346 $(M+H)^+$.
128		B / Intermediario -135	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.70-1.85 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.40 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.54-4.75 (m, 1H), 7.18-7.35 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H); APCI (*m/z*) 362 $(M+H)^+$.
129		B / Intermediario	*N*-(4-Cloro-3-(1-etil-5-hidroxi-3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-1*H*-

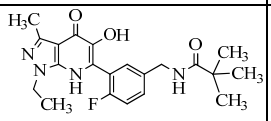
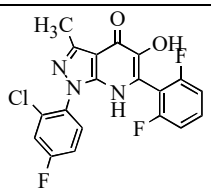
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
		-136	pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)bencil)pivalamida; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (s, 9H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 6.96 (br s, 1H), 7.15-7.32 (m, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); APCI (*m/z*) 417 $(M+H)^+$.
130		B / Intermediario -137	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.80-2.26 (m, 4H), 3.25-3.64 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 2H), 4.82-5.05 (m, 1H), 7.38-7.70 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 11.08 (br s, 1H), 12.14 (br s, 1H); APCI

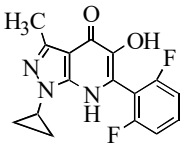
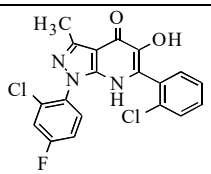
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(*m/z*) 414 $(M+H)^+$.
131		B / Intermediario -138	1-Ciclobutil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.85 (m, 2H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.41-2.65 (m, 5H), 5.02 (br s, 1H), 7.10-7.38 (m, 2H), 7.50-7.68 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.65 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 332 $(M+H)^+$.
132		B / Intermediario -139	*N*-(4-Cloro-3-(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)bencil)pivalamida; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.25-7.44 (m, 2H), 7.45-

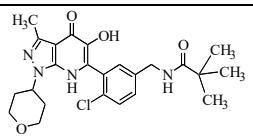
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			7.66 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.03 (br s, 1H), 12.23 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 457 $(M+H)^+$.
133		A / Intermediario -140	*N*-(4-Cloro-3-(1-ciclopropil-5-hidroxi-3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)bencil)pivalamida; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.90-1.09 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.50-3.54 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 11.72 (s, 1H); APCI (*m/z*) 429 $(M)^+$.
134		B / Intermediario -141	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-

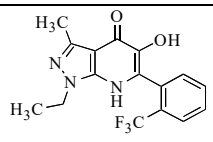
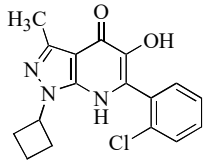
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.92-1.95 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H), 3.33-3.52 (m, 2H), 3.93-3.97 (m, 2H), 4.90-5.05 (m, 1H), 7.15-7.35 (m, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.28 (s, 1H); APCI (*m/z*) 416 $(M+H)^+$.
135		B / Intermediario -142	*N*-(4-Fluoro-3-(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)bencil)pivalamida; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (s, 9H), 3.97 (s, 3H), 4.28 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.15-7.45 (m, 3H), 8.10-8.20 (m, 1H), 10.98 (br s, 1H), 12.14 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 441

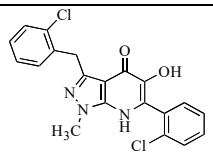
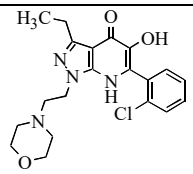
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(M+H)$^+$.
136		B / Intermediario -143	1-Ciclohexil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08-1.45 (m, 3H), 1.60-1.90 (m, 7H), 2.47 (s, 3H), 4.28-4.40 (m, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.58 (s, 1H); APCI (*m/z*) 360 (M+H)$^+$.
137		B / Intermediario -144	1-(4,4-Difluorociclohexil)-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25-1.45 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 4H), 3.10 (s, 3H),

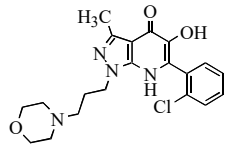
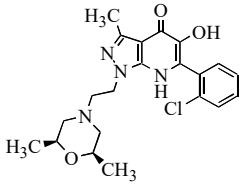
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			4.35-4.45 (m, 1H), 7.15-7.38 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.57 (s, 1H). APCI (*m/z*) 388 $(M+H)^+$.
138		B / Intermediario -145	*N*-(3-(1-Etil-5-hidroxi-3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-4-fluorobencil)pivalamida; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 9H), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.17 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.58 (s, 1H); APCI (*m/z*) 401 $(M+H)^+$.
139		B Intermediario -146	1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-

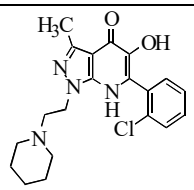
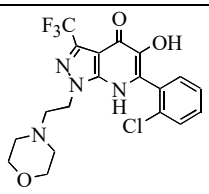
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.55 (s, 3H), 7.10-7.28 (m, 2H), 7.30-7.80 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 11.72 (s, 1H); APCI (*m/z*) 406 $(M+H)^+$.
140		A Intermediario -147	1-Ciclopropil-6-(2,6-difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.95-1.08 (m, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.83 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.45-3.51 (m,1H), 7.27 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.45-7.64 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.77 (s, 1H); APCI (*m/z*) 332 $(M+H)^+$.
141		B / Intermediario -148	1-(2-Cloro-4-fluorofenil)-6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-

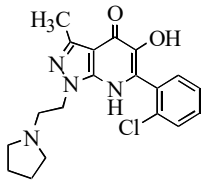
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.55 (s, 3H), 7.35-7.60 (m, 6H), 7.67-7.76 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 11.70 (s, 1H); APCI (*m/z*) 404 $(M)^+$.
142		B / Intermediario -149	*N*-(4-Cloro-3-(5-hidroxi-3-metil-4-oxo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)bencil)pivalamida; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (s, 9H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.93-3.97 (m, 2H), 4.26-4.32 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.59 (s, 1H); APCI

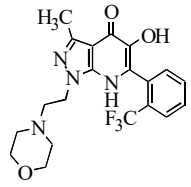
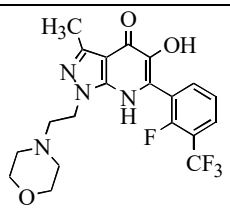
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(*m/z*) 473 $(M+H)^+$.
143		B / Intermediario -150	1-Etil-5-hidroxi-3-metil-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.51 (s, 3H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.57-7.64 (m, 1H), 7.67-7.96 (m, 4H), 11.62 (s, 1H); APCI (*m/z*) 338 $(M+H)^+$.
144		B / Intermediario -151	6-(2-Clorofenil)-1-ciclobutil-5-hidroxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.65-1.86 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.42-2.68 (m, 5H, superposición con pico de DMSO), 5.02-5.10 (m, 1H), 7.39-7.74 (m, 4H), 7.90 (s, 1H), 11.54 (s, 1H); APCI

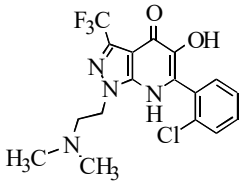
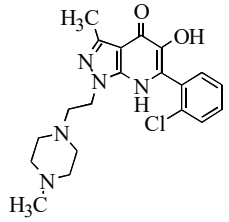
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(*m/z*) 330 $(M)^+$.
145		B / Intermediario -152	3-(2-Clorobencil)-6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.79 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.38-7.54 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.72 (s, 1H); APCI (*m/z*) 401 $(M+H)^+$.
146		B / Intermediario -153	6-(2-Clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-morfolinoetil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.38-2.47 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.30-3.50 (m, 4H), 4.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.43-7.59 (m, 3H), 7.62 (br

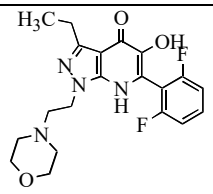
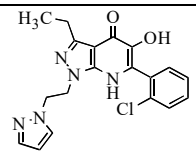
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 11.93 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 403 $(M)^+$.
147		B / Intermediario -154	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(3-morfolinopropil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.80-1.95 (m, 2H), 2.20-2.37 (m, 7H), 3.38-3.54 (m, 6H), 4.10-4.23 (m, 2H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 1H); ESI (*m/z*) 403 $(M+H)^+$.
148		B / Intermediario -155	6-(2-Clorofenil)-1-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-5-hidroxi-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 1.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.62-2.2.67

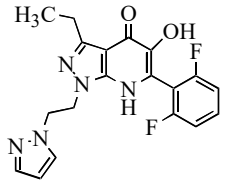
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(m, 2H), 2.68-2.82 (m, 2H), 3.20-3.50 (m, 2H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.40-7.69 (m, 4H), 7.80-7.98 (m, 1H), 11.95 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 417 $(M+H)^+$.
149		B / Intermediario -156	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08-1.34 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.45-2.56 (m, 4H), 2.69 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 1H); ESI (*m/z*) 387 $(M+H)^+$.
150		B / Intermediario -157	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-(2-morfolinoetil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-

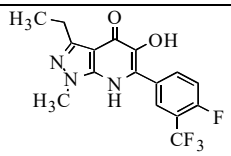
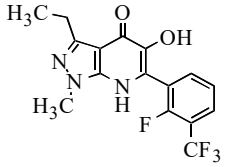
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.40-2.54 (m, 4H), 2.80 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.36-2.48 (m, 4H), 4.50 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.42-7.57 (m, 3H), 7.58-7.64 (m, 1H), ; ESI (*m/z*) 443 $(M+H)^+$.
151		B / Intermediario -158	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.38-1.47 (m, 4H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.90 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.29 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.59 (d, J = 6.9 Hz,1H); ESI (*m/z*) 373 $(M+H)^+$.

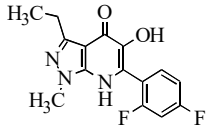
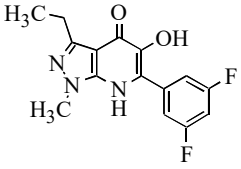
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
152		B / Intermediario -159	5-Hidroxi-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-6-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.38 (s, 3H), 2.46-2.60 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.30-3.43 (m, 6H), 4.20-4.36 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.68-7.97 (m, 3H), 12.0 (br. s, 1H); APCI (*m/z*) 423 $(M+H)^+$.
153		B / Intermediario -160	6-(2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.42 (s, 3H), 2.46-2.59 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.403.49 (m, 4H), 4.29 (t, *J* = 6.6 Hz,

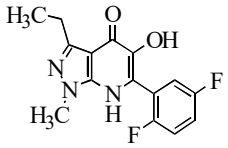
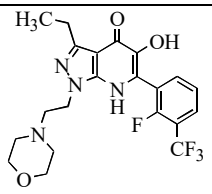
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 7.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.84-8.00 (m, 2H); APCI (*m/z*) 441 $(M+H)^+$.
154		B / Intermediario -161	6-(2-Clorofenil)-1-(2-(dimetilamino)etil)-5-hidroxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.33 (s, 6H), 2.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.54-7.58 (m, 1H); APCI (*m/z*) 401 $(M)^+$.
155		B / Intermediario -162	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.99 (s, 6H), 2.30-2.60 (m, 8H),

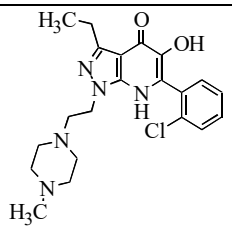
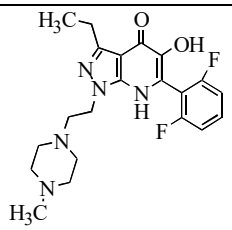
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.26 (br. s, 1H).
156		B / Intermediario -163	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.34-2.40 (m, 4H), 2.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.78-2.93 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 4H), 4.20-4.29 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H).
157		B / Intermediario -164	1-(2-(1H-Pirazol-1-il)etil)-6-(2-clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-

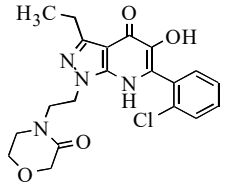
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			d_6): δ 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 4.47-4.59 (m, 4H), 6.13 (s, 1H), 7.34-7.62 (m, 6H), 7.84-7.88 (m, 1H), 11.48 (s, 1H); ESI (m/z) 384 $(M+H)^+$.
158		B / Intermediario -165	1-(2-(1H-Pirazol-1-il)etil)-6-(2,6-difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); δ 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 4.42-4.60 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 1H), 8.15-8.20 (br s, 1H), 11.59 (s, 1H); APCI (m/z) 386 $(M)^+$.

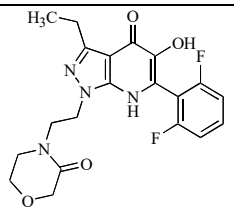
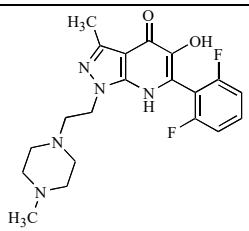
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
159		B / Intermediario -166	3-Etil-6-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.88-2.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.57-7.75 (m, 1H), 8.00-8.45 (m, 3H), 11.20-11.40 (m, 1H); ESI (m/z) 355 $(M)^+$.
160		B / Intermediario -167	3-Etil-6-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.88 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.56 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.80-8.00 (m, 2H), 8.20-8.36 (m, 1H), 11.62-11.70 (m, 1H); ESI (m/z) 356 $(M)^+$.

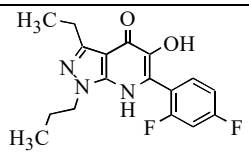
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
161		B / Intermediario -168	6-(2,4-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.88 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 11.56 (s, 1H); ESI (m/z) 306 (M+H).
162		B / Intermediario -169	6-(3,5-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 7.20-7.80 (m, 3H), 8.26-8.30 (m, 1H), 11.28 (br s, 1H); ESI (m/z) 305 $(M+H)^+$.

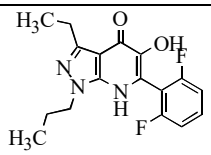
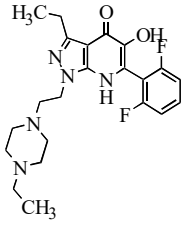
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
163		B / Intermediario -170	6-(2,5-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.80-2.97 (m, 2H), 3.79(br s, 3H), 7.20-7.45 (m, 3H), 8.00-8.10 (br s, 1H), 11.50-11.70 (m , 1H); APCI (m/z) 306 $(M+H)^+$.
164		B / Intermediario -171	3-Etil-6-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.38-2.45 (m, 3H), 2.70 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.20-3.58 (m, 5H), 4.30 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.46-7.62 (m, 1H), 7.87-

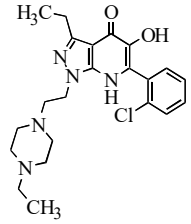
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			7.98 (m , 2H).
165		B / Intermediario -172	6-(2-clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.98-2.28 (m, 4H), 2.40-2.52 (m, 4H), 2.70 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.85 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H); APCI (m/z) 416 $(M+H)^+$.
166		B / Intermediario -173	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J =

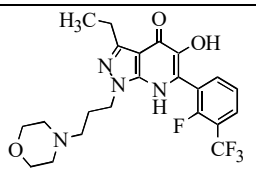
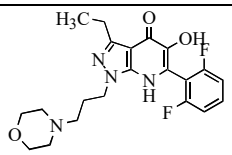
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			7.2 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.03-2.24 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 4H), 2.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.26 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H).
167		B / Intermediario -174	4-(2-(6-(2-Clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)etil)morfolin-3-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.02-3.20 (m, 2H), 3.58-3.75 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.26-4.44 (m, 2H), 7.36-7.68 (m, 4H), 7.89-8.00 (m, 1H), 11.68 (s, 1H); ESI (*m/z*) 417 $(M+H)^+$.

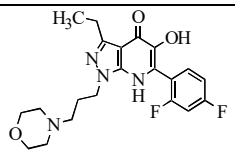
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
168		B / Intermediario -175	4-(2-(6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)etil)morfolin-3-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J = 7.8 Hz, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.15 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 4.04-4.08 (m, 1H), 4.29-4.42 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.54-7.67 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 11.74 (s, 1H); ESI (m/z) 419 $(M+H)^+$.
169		B / Intermediario -176	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona;

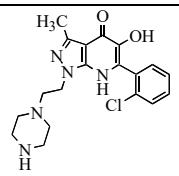
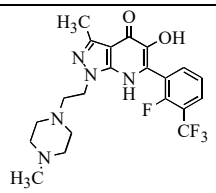
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.03 (s, 3H), 2.02-2.30 (m, 4H), 2.40-2.45 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.70 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 1H), 8.18 (br s, 1H).; APCI (m/z) 404 $(M+H)^+$.
170		B / Intermediario -177	6-(2,4-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.68-1.76 (m, 2H), 2.82-2.92 (m, 2H), 4.11 (br.s, 2H), 7.20-7.29 (m1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.97-8.10 (m, 1H).; APCI (m/z) 334 $(M+H)^+$.

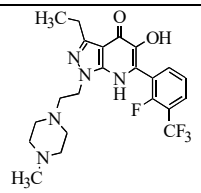
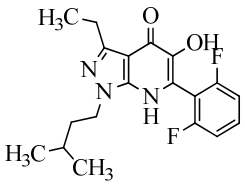
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
171		B / Intermediario -178	6-(2,4-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52-7.67 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.63 (s, 1H). APCI (m/z) 334 $(M+H)^+$.
172		B / Intermediario -179	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-1-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)-5-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.14-2.60 (m, 10H), 2.72

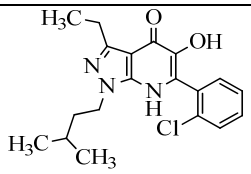
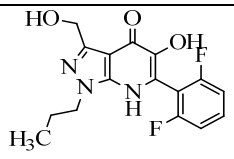
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.14-8.27 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 433 $(M+H)^+$.
173		B / Intermediario -180	6-(2-Clorofenil)-3-etil-1-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)-5-hidroxi-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.97-2.61 (m, 10H), 2.72 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.14-8.27 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 431 $(M+H)^+$.

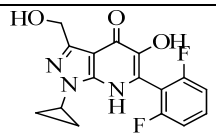
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
174		B / Intermediario -181	3-Etil-6-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.89 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 4.8 Hz, 7H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87-7.93 (m, 2H); APCI (m/z) 469 $(M+H)^+$.
175		B / Intermediario -182	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.889 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22-2.28 (m, 4H), 2.88 (q,

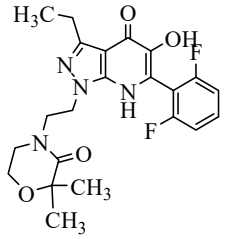
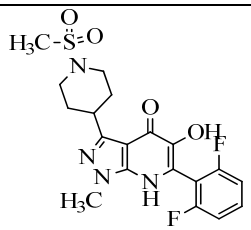
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			J = 7.2 Hz, 2H), 3.33-3.52 (m, 6H), 4.18-4.20 (br s, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 8.20-8.40 (m, 1H); APCI (*m/z*) 419 $(M+H)^+$.
176		B/ Intermediario -183	6-(2,4-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(3-morfolinopropil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.23-2.29 (m, 4H), 2.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.30-3.48 (m, 6H), 4.20 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.53 (m, 1H), 7.61 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (br. s, 1H).; APCI (*m/z*) 419 $(M+H)^+$.

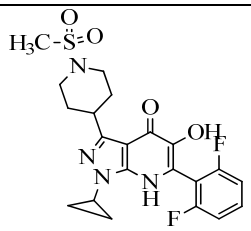
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
177		B/ Intermediario -184	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.40-2.65 (m, 8H), 2.70-2.76 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 4H), 4.23-4.27 (m, 2H), 7.46-7.62 (m, 4H), 8.46 (br,s, 1H). ESI (*m/z*) 388 (M+H)+.
178		B / Intermediario -185	6-(2-Fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.08 (s, 3H), 2.20-2.51 (m, 11H), 2.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.85-7.92 (m, 2H). ESI (*m/z*) 454

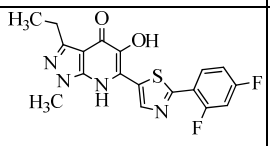
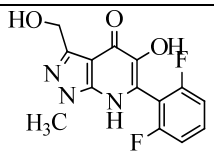
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(M+H)+.
179		B / Intermediario -186	3-Etil-6-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.06-2.53 (m, 11H), 2.70-2.74 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 4.27-4.34 (m, 2H), 7.58 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 7.87-7.92 (m, 2H). ESI (m/z) 468 (M+H)+.
180		B / Intermediario -187	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-isopentil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.88 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.27-1.29 (m, 3H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.62-1.68 (m,

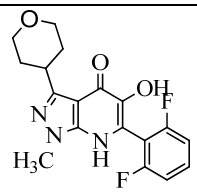
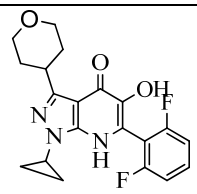
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.65 (s, 1H); ESI (*m/z*) 362 (M+H)+.
181		B / Intermediario -188	6-(2-Clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-isopentil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.59-1.65 (m, 3H), 2.84-2.89 (m, 2H), 4.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42-7.63 (m, 5H), 7.88 (s, 1H), 11.56 (s, 1H).
182		B / Intermediario -189	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-propil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

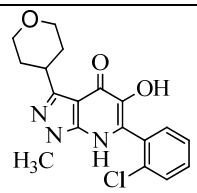
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			d_6): δ 0.82 (t, J = 7.60 Hz, 3H), 1.75-1.77 (m, 2H), 4.08-4.17 (m, 2H), 4.71-4.84 (m, 2H), 5.97-6.0 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.50-7.68 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 12.12 (br s, 1H).
183		B / Intermediario -190	1-Ciclopropil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)): δ 1.03-1.07 (m, 4H), 3.50-3.60 (m, 1H), 4.60-4.70 (br s, 2H), 4.80-4.90 (m, 1H), 5.90-6.0 (m, 1H), 7.21-7.29 (m, 2H), 7.55-7.65 (m, 1H), 12.26 (br s, 1H); ESI (m/z) 334 (M+H)+.

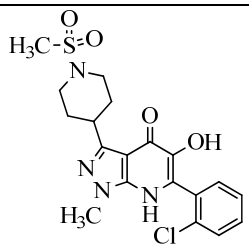
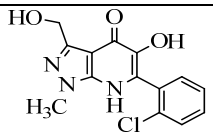
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
184		B / Intermediario -191	4-(2-(6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)etil)-2,2-dimetilmorfolin-3-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.12 (s, 6H), 1.23 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 2.84-2.86 (m, 2H), 3.0-3.10 (m, 2H), 3.93-3.98 (m, 4H), 4.31-4.35 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.59 (br s, 1H); ESI (m/z) 447 $(M+H)^+$.
185		B / Intermediario -192	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.93-1.99 (m, 2H), 2.07-2.10 (m,

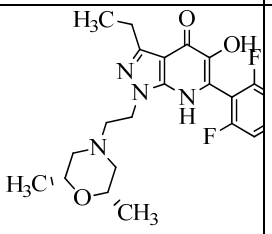
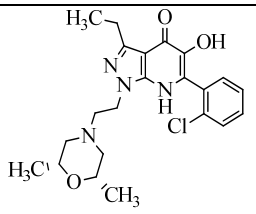
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 2.87-2.92 (m, 5H), 3.16-3.34 (m, 1H), 3.67 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.63-7.66 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.82 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 439 $(M+H)^+$.
186		B / Intermediario -193	1-Ciclopropil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.99-1.97 (m, 4H), 1.92-2.06 (m, 4H), 2.85-2.91 (m, 5H), 3.12-3.15 (m, 1H), 3.50-3.51 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.86 (s, 1H).

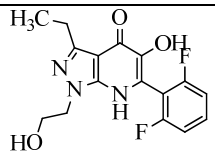
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
187		B / Intermediario -194	6-(2-(2,4-Difluorofenil)tiazol-5-il)-3-etil-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.32 (dt, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dt, J_1 = 2.4 Hz, J_2 =11.2 Hz, 1H), 8.35 (dd, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 15.6 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 389 $(M+H)^+$.
188		B / Intermediario -195	6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.85 (s, 3H), 4.72-4.76 (m, 2H),

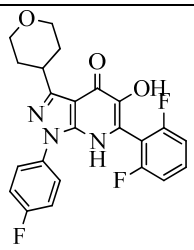
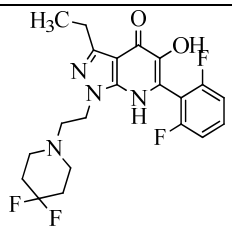
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			5.80-5.99 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.19 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 308 $(M+H)^+$.
189		B / Intermediario -196	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-1.99 (m, 4H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 11.07 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 362 $(M+H)^+$.
190		B / Intermediario -197	1-Ciclopropil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-

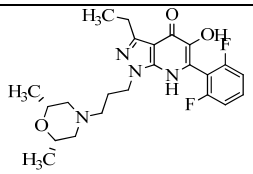
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.01-1.05 (m, 4H), 1.83-1.95 (m, 4H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.60-7.66 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 11.81 (s, 1H); ESI (*m/z*) 388 $(M+H)^+$.
193		B / Intermediario -198	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.88-1.95 (m, 4H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 11.66 (s, 1H).

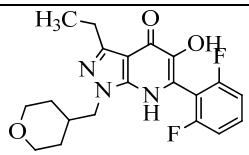
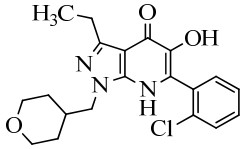
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
194		B / Intermediario -199	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.92-1.98 (m, 4H), 2.84-2.89 (m, 4H), 3.15 (s, 2H), 3.49-3.67 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.47-7.52 (m, 3H), 7.91-7.63 (m, 2H).
198		B / Intermediario 200	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.84 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.46-7.63 (m, 4H), 8.28 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 306 $(M+H)^+$.

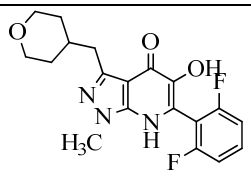
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
200		B / Intermediario 201	6-(2,6-difluorofenil)-1-(2-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-etil-5-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.64 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.30-3.37 (m, 2H), 4.28 (br s, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 11.95 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 433 $(M+H)^+$.
202		B / Intermediario 202	6-(2-Clorofenil)-1-(2-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)etil)-3-etil-5-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-

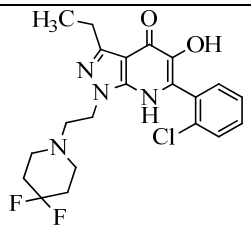
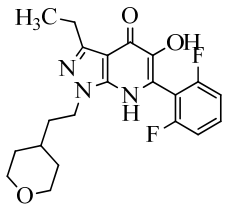
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			d$_6$): δ 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.65 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.87 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.22-3.32 (m, 4H), 4.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.49-7.59 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.87 (br s, 1H), 12.04 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 431 (M+H)$^+$.
203		B / Intermediario 203	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-hidroxietil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$): δ 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.88 (br s, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.19 (br s, 1H), 11.68 (s, 1H);

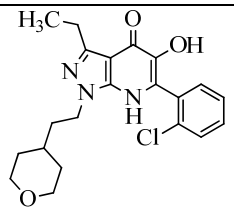
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			ESI (*m/z*) 336 $(M+H)^+$.
204		B / Intermediario 204	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-3-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.95-2.05 (m, 4H), 3.37-3.56 (m, 3H), 4.00 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 7.19-7.24 (m, 3H), 7.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52-7.60 (m, 1H), 8.21 (s, 2H), 11.83-11.85 (br s, 1H).
205		B / Intermediario 205	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-3-etil-5-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.75-1.85 (m, 4H), 2.49-2.55 (m,

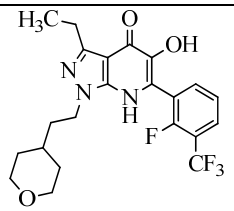
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 2.75-2.89 (m, 4H), 3.38-3.41 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H), 11.76 (br s, 1H).
206		B / Intermediario 206	6-(2,6-Difluorofenil)-1-(3-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)propil)-3-etil-5-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.23-1.34 (m, 3H), 1.45 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.88-1.91 (m, 2H), 2.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.61-7.70 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H).

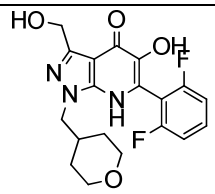
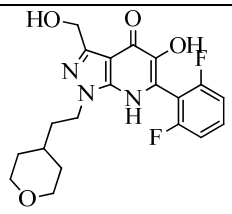
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
207		B / Intermediario 207	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.22-1.39 (m, 7H), 2.04-2.10 (m, 1H), 2.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.06 (br s, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.24 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 390 $(M+H)^+$.
208		B / Intermediario 208	6-(2-Clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23-1.38 (m, 7H), 2.05-2.07 (m, 1H), 2.87 (q, *J* = 7.6

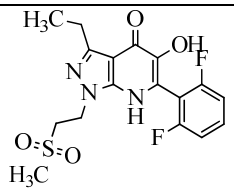
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			Hz, 2H), 3.22 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 4.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.63 (s, 1H).
209		B / Intermediario 209	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.23-1.33 (m, 2H), 1.54-1.57 (m, 2H), 2.08-2.10 (m, 1H), 2.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 3.80-3.84 (m, 5H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 11.75 (s, 1H); ESI (*m/z*) 376 $(M+H)^+$.

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
210		B / Intermediario 210	6-(2-Clorofenil)-1-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil)-3-etil-5-hidroxi-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.74-1.84 (m, 4H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 11.80 (br s, 1H).
211		B / Intermediario 211	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-fluoro-1-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16-1.18 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			Hz, 3H), 1.40-1.42 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 2.87 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 4.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.65 (s, 1H); ESI (*m/z*) 404 $(M+H)^+$.
212		B / Intermediario 212	6-(2-Clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18-1.22 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41-1.43 (br s, 1H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 2.87 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.16-3.34 (m, 2H), 3.78-3.82 (m,

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 4.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 11.56 (s, 1H); ESI (*m/z*) 402 $(M+H)^+$.
213		B / Intermediario 213	3-Etil-6-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-1-(2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16-1.19 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.41-1.45 (m, 1H), 1.59-1.70 (m, 4H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.79-3.81 (m, 2H), 4.19 (br s, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 454 $(M+H)^+$.

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
215		B / Intermediario 214	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16-1.39 (m, 4H), 1.99-2.09 (m, 1H), 3.226 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.79-3.81 (m, 2H), 4.00-4.13 (m, 2H), 4.60-4.73 (m, 2H), 5.97-5.99 (m, 1H), 7.28 (br s, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 12.06-12.09 (br s, 1H).
217		B / Intermediario 215	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08-1.21 (m,

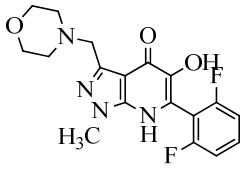
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 1.37-1.38 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.72 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.78 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_1 = 11.2 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 8.67 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 406 $(M+H)^+$.
218		B / Intermediario 216	6-(2,6-Difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(metilsulfonil)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.89-2.93 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.60 (br s, 2H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 8.31 (br s, 1H), 11.58

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			(br s, 1H).

Método P:

Ejemplo 191

6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(morfolinometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona

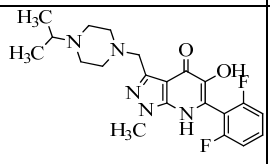
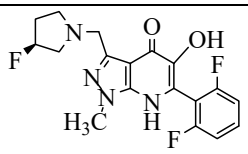


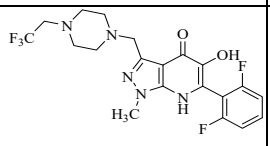
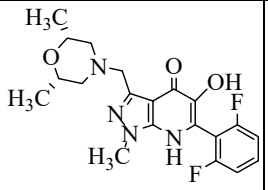
A una solución de morfolina (28.3 mg, 0.325 mmol) en THF seco (2 mL) se añadieron (6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona) (50 mg, 0.162 mmol) y trifenilfosfina (61.8 mg, 0.23 mmol). Luego la reacción se enfrió a 0 °C y a esta se añadió por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (46.8µL, 0.236 mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. La mezcla se enfrió con agua (2 gotas) y luego se evaporó y se purificó por columna para producir 18 mg del producto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.77-2.81 (m, 4H), 3.72-3.76 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 8.58 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 377 $(M+H)^+$.

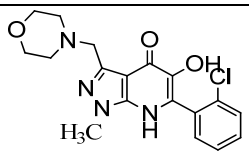
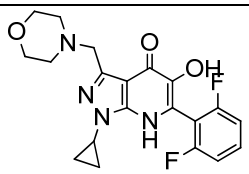
Los ejemplos 192, 195-197, 199, 201, 214, 216 y 219-224 dados en la Tabla-2 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS se proporcionan en la Tabla-2.

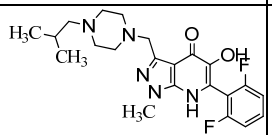
Tabla-2: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de

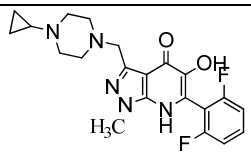
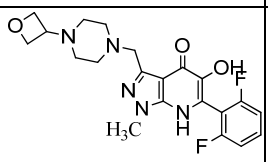
los Ejemplos 192, 195-197, 199, 201, 214, 216 y 219-224.

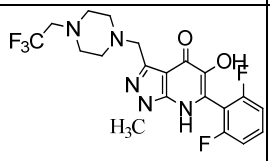
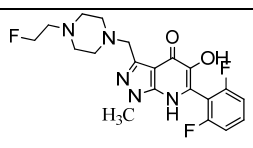
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
192		P / Ejemplo 188	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 2.51-2.80 (m, 9H), 3.83 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.48-7.50 (m, 1H), 8.43 (br s, 1H) ; ESI (*m/z*) 418 $(M+H)^+$.
195		P / Ejemplo 188	(*S*)-6-(2,6-Difluorofenil)-3-((3-fluoropirrolidin-1-il)metil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.32-2.34 (m, 1H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (d, *J* = 14.8 Hz,

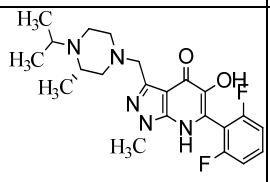
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 4.23 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 5.32-5.50 (m, 2H, rotámero), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.50 (m, 1H), 8.48 (s, 1H); ESI (*m/z*) 379 $(M+H)^+$.
196		P / Ejemplo 188	3-((4-(2,2,2-Trifluoroetil)piperazin-1-il)metil)-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.11-2.17 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 8.52 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 411 $(M+H)^+$.
197		P / Ejemplo 188	6-(2,6-Difluorofenil)-3-((2,6-dimetilmorfolino)metil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona;

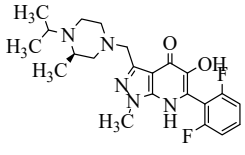
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.08-1.12 (m, 6H), 2.14 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 8.53 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 405 $(M+H)^+$.
199		P / Ejemplo 198	6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-(morfolinometil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.77 (br s, 4H), 3.74 (br s, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.50-7.52 (m, 1H), 8.39 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 375 $(M+H)^+$.
201		P / Ejemplo 183	1-Ciclopropil-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-3-(morfolinometil)-1*H*-

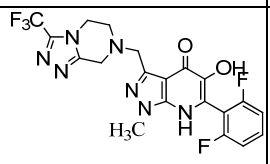
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.97-1.14 (m, 4H), 2.76-2.82 (m, 4H), 3.69-3.73 (m, 5H), 3.97 (s, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48-7.65 (m, 1H), 8.59 (br s, 1H).
214		P / Ejemplo 188	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-((4-isobutilpiperazin-1-il)metil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.75-1.78 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.99-3.04 (m, 4H), 3.17-3.37 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.42 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 432 $(M+H)^+$.

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
216		P / Ejemplo 188	3-((4-Ciclopropilpiperazin-1-il)metil)-6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.33-0.45 (m, 2H), 0.85-0.86 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.51-2.75 (m, 3H), 3.23-3.84 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.47-7.54 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 14.76 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 416 $(M+H)^+$.
219		P / Ejemplo 188	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-((4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.45-2.51 (m,

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2H), 2.82-2.86 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.48 (s, 1H).
220		P / Ejemplo 188	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-((4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.23-3.31 (m, 9H), 3.84 (s, 4H), 4.0 (s, 2H), 7.15-7.19 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 14.53-14.58 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 458 $(M+H)^+$.
221		P / Ejemplo 188	6-(2,6-Difluorofenil)-3-((4-(2-fluoroetil)piperazin-

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			1-il)metil)-5-hidroxi-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.45-2.82 (m, 9H), 3.84 (s, 4H), 4.0 (s, 2H), 4.49 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 14.63-14.75 (br s, 1H); ESI (m/z) 422 $(M+H)^+$.
222		P / Ejemplo 188	(S)-6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-((4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01-1.21 (m, 6H), 2.50-3.34 (m, 7H), 3.92 (s, 3H),

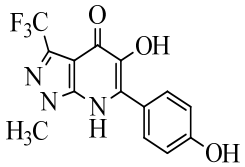
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			3.96-4.01 (m, 2H), 4.73-4.79 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 1H), 8.44 (s, 1H); ESI (*m/z*) 432 $(M+H)^+$.
223		P / Ejemplo 188	(R)-6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-3-((4-isopropil-3-metilpiperazin-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.84-0.85 (m, 3H), 0.86-1.11 (m, 6H), 2.29-3.84 (m, 5H), 3.96 (s, 6H), 3.98-4.01 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 14.75-14.80 (m, 1H); ESI (*m/z*) 432 $(M+H)^+$.

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
224		P / Ejemplo 188	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-metil-3-((3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)-1H-pirazolo-[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.34-3.39 (br s, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.02-4.40 (br s, 4H), 7.21-7.22 (br s, 2H), 7.54 (br s, 1H), 8.30-8.50 (m, 1H); ESI (*m/z*) 482 $(M+H)^+$.

Método C:

Ejemplo 225

Síntesis de 5-hidroxi-6-(4-hidroxifenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona



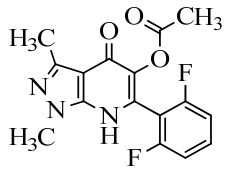
Una suspensión de 5-hidroxi-6-(4-metoxifenil)-1-metil-3-(trifluorometil)-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona (100 mg, 0.29 mmol) en bromuro de hidrógeno acuoso (3.0 mL) se calentó a 100 °C

durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se apagó con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). El producto se extrajo en acetato de etilo (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron bajo sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 14 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.01 (s, 3H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.52 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H); ESI (*m/z*) 326 $(M+H)^+$.

Método D:

Ejemplo 226

Síntesis de carbonato de 6-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-oxo-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-il metilo

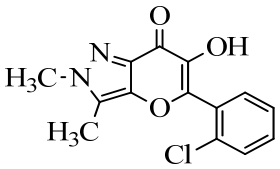


A una solución agitada de 6-(2,6-difluorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona (25 mg, 0.08 mmol) en THF (3.0 mL) se añadieron piridina (8.3 µL, 0.10 mmol) y anhídrido acético (9.7 µL, 0.10 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a RT. La mezcla de reacción se enfrió con HCl 1 N (5.0 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 22 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.05 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 334 $(M+H)^+$.

Método E:

Ejemplo 227

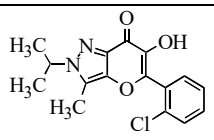
Síntesis de 5-(2-clorofenil)-6-hidroxi-2,3-dimetilpirano[3,2-*c*]pirazol-7(2*H*)-ona

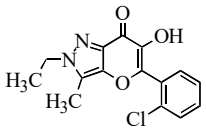


A una solución agitada de 3-(2-clorofenil)-1-(4-hidroxi-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)prop-2-en-1-ona (Intermediario-59, 440 mg, 1.59 mmol) en etanol (5.0 mL), una solución de hidróxido de sodio (127 mg, 3.18 mmol) en agua (1.2 mL) se añadió. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente peróxido de hidrógeno (35%, 339 µL, 3.49 mmol) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 18 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y al residuo se añadió HCl 1N (20 mL). El precipitado obtenido se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar 190 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.39 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.92 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 291(M+H)$^+$.

Los ejemplos 228-229 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, ^{1}H NMR y MS data de los Ejemplos 228-229 se proporcionan en la Tabla-3.

Tabla-3: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 228-229.

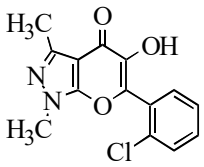
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
228		E / Intermediario 62	5-(2-Clorofenil)-6-hidroxi-3-metil-2-(propan-2-il)pirano[3,2-

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			c]pirazol-7(2*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.47 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H), 2.42 (s, 3H), 4.68-4.82 (m, 1H), 7.46-7.62 (m, 4H), 8.97 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 319 $(M+H)^+$.
229		E / Intermediario 63	5-(2-Clorofenil)-2-etil-6-hidroxi-3-metilpirano[3,2-*c*]pirazol-7(2*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.30 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.42-7.63 (m, 2H), 7.58-7.65 (m, 2H), 8.96 (br s, 1H); APCI (*m/z*) 305 $(M+H)^+$.

Método F:

Ejemplo 230

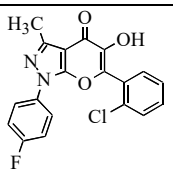
Síntesis de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetilpirano[2,3-c]pirazol-4(1*H*)-ona

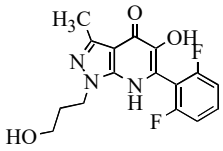


A una solución agitada de 6-(2-clorofenil)-5-metoxi-1,3-dimetilpirano[2,3-c]pirazol-4(1*H*)-ona (200 mg, 0.65 mmol) en diclorometano (1.0 mL), tribromuro de boro en diclorometano (1*M*, 2.6 mL, 2.62 mmol) se añadió a RT. La mezcla se agitó durante la noche a la misma temperatura. La reacción se concentró bajo presión reducida y se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El sólido precipitado se filtró y se secó bien. El producto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para producir 118 mg del producto del título como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.44 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 2H), 9.13 (s, 1H); ESI (*m/z*) 291 $(M+H)^+$.

Los ejemplos 231-232 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 231-232 se proporcionan en la Tabla-4.

Tabla-4: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 231-232.

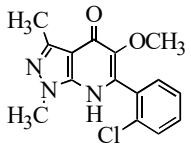
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
231		F / Intermediario 65	6-(2-Clorofenil)-1-(4-fluorofenil)-5-hidroxi-3-metilpirano[2,3-c]pirazol-4(1*H*)-ona;

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.55 (s, 3H), 7.43 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.57-7.71 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 9.39 (br s, 1H); ESI (m/z) 371 $(M+H)^+$.
232		F / Intermediario 92	6-(2,6-Difluorofenil)-5-hidroxi-1-(3-hidroxipropil)-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.80-1.90 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 2H), 4.11-4.17 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 3H), 7.57-7.65 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 11.64 (s, 1H); ESI (m/z) 336 $(M+H)^+$.

Método G:

Ejemplo 233

Síntesis de 6-(2-clorofenil)-5-metoxi-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona



Etapa 1: 6-(2-Clorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-7-carboxilato de *terc*-butilo

A una suspensión agitada de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-1,3-dimetil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-4-ona (100 mg, 0.34 mmol) en THF (2.0 mL), anhídrido BOC (75 mg, 0.34 mmol) seguido de DMAP (5.0 mg, 0.03 mmol) se añadió a RT y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 270 mg del producto como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31 (s, 9H), 2.49 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 7.30-7.70 (m, 4H), 8.31 (s, 1H), 12.24 (br s, 1H).

Etapa 2: 6-(2-Clorofenil)-5-metoxi-1,3-dimetil-4-oxo-1,4-dihidro-7*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-7-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución agitada del intermediario de la Etapa 1 (150 mg, 0.38 mmol) en DMF seca (1.5 mL) se añadió carbonato de potasio (63.7 mg, 0.46 mmol) seguido de yoduro de metilo (26.5 µL, 0.42 mmol) a RT y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se acidificó con ácido cítrico 1 N hasta pH 2-3. El sólido precipitado se filtró y se secó bien para obtener 112 mg del producto deseado. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.29 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 7.26-7.52 (m, 4H).

Etapa 3: 6-(2-Clorofenil)-5-metoxi-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona

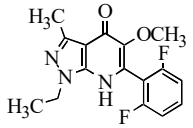
A una solución agitada del intermediario de la Etapa 2 (135 mg, 0.33 mmol) en diclorometano (2.0 mL), ácido trifluoroacético (123

µL, 1.67 mmol) se añadió a RT y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta pH 8 y se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para obtener 31 mg del producto deseado como un sólido. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.67 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 5.09 (br s, 1H), 7.35-7.54 (m, 4H); ESI (*m/z*) 304 $(M)^+$.

Los ejemplos dados en la Tabla-5 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos se proporcionan en la Tabla-5 a continuación.

El Ejemplo 234 se preparó siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS del Ejemplo 234 se proporcionan en la Tabla-5.

Tabla-5: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS del Ejemplo 234.

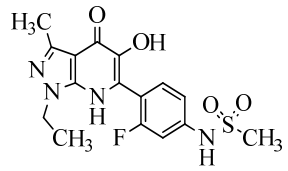
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
234		G / Ejemplo 68	6-(2,6-Difluorofenil)-1-etil-5-metoxi-3-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7*H*)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.18 (s, 3H),

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			4.48 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 5.33 (br s, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35-7.44 (m, 1H); APCI (*m/z*) 320 $(M+H)^+$.

Método H:

Ejemplo 235

Síntesis de *N*-[4-(1-etil-5-hidroxi-3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3-fluorofenil]metansulfonamida

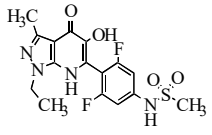
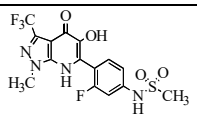


A una solución agitada de 6-(4-amino-2-fluorofenil)-1-etil-5-hidroxi-3-metil-1,7-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-4-ona (110 mg, 0.36 mmol) en diclorometano (2.0 mL), piridina (40 µL, 0.50 mmol) y cloruro de metansulfonilo (30 µL, 0.36 mmol) se añadieron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó RT durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 mL). La mezcla acuosa se acidificó con HCl 1N hasta pH 3-4. El sólido precipitado se recolectó por filtración y se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice. El compuesto sólido así obtenido se agitó en metanol, se filtró y se secó para producir 45 mg del producto del título. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H),

7.46-7.58 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H), 11.48 (s, 1H); APCI (*m/z*) 381 $(M+H)^+$.

Los Ejemplos 236-237 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 236-237 se proporcionan en la Tabla-6.

Tabla-6: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 236-237.

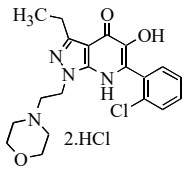
Ejemplo No	**Estructura**	**Método**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
236		H / Intermediario-125	*N*-[4-(1-Etil-5-hidroxi-3-metil-4-oxo-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-3,5-difluorofenil]metansulfonamida; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 11.61 (s, 1H); APCI (*m/z*) 399 $(M+H)^+$.
237		H / Intermediario-126	*N*-{3-Fluoro-4-[5-hidroxi-1-metil-4-oxo-3-(trifluorometil)-4,7-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-6-

Ejemplo No	Estructura	Método	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			il]fenil}metansulfonamida; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 3.11 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 10.22 (br s, 1H), 12.08 (br s, 1H); APCI (m/z) 419 $(M-H)^-$.

Método I:

Ejemplo 238

Síntesis de clorhidrato de 6-(2-clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona

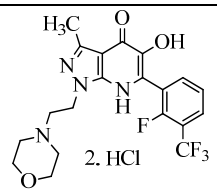
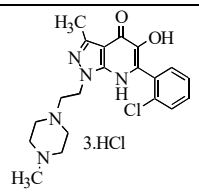


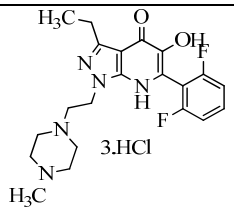
A una solución agitada de 6-(2-clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona (100 mg, 0.248 mmol) en acetato de etilo seco (0.5 ml) se añadió solución saturada de ácido clorhídrico seco en acetato de etilo (3 ml) y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El sólido obtenido se recolectó por filtración y se agitó con éter de diisopropilo seco, se filtró y se secó para producir 90 mg del producto deseado. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.92 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.40-3.56 (m, 4H), 3.60-4.00 (m, 4H), 4.60-4.68 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 1H), 11.13 (br s, 1H); ESI (m/z) 403 $(M)^+$.

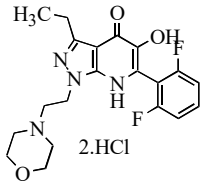
Los Ejemplos 239-242 se prepararon siguiendo el procedimiento

mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 239-242 se proporcionan en la Tabla-7.

Tabla-7: Estructura, nombre químico, ^{1}H NMR y MS data de los Ejemplos 239-242.

Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
239		I / Ejemplo 153	Diclorhidrato de 6-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.55 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.49-3.61 (m, 4H), 3.67-3.80 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84-7.96 (m, 2H), 9.31 (br s, 3H), 11.05 (br s, 1H); ESI (m/z) 441 $(M+H-2HCl)^+$.
240		I / Ejemplo 155	Triclorhidrato de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-

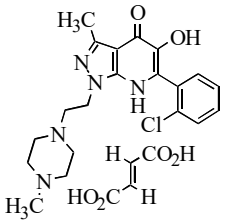
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.52 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 4H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 4H), 4.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.58-7.62 (m, 1H), 11.43 (br s, 1H). ESI (*m/z*) 440 $(M)^+$.
241		I / Ejemplo 166	Triclorhidrato de 6-(2,6-difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.91 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27-4.02 (m, 10H), 4.67 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 11.83-11.95 (m, 1H).; ESI (*m/z*) 440 $(M)^+$.

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
242		I / Ejemplo 156	Diclorhidrato de 6-(2,6-difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31(t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.93 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.50-3.95 (m, 6H), 4.62-4.72 (m, 2H), 4.64-4.73 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 10.82-10.99 (m, 1H); APCI (m/z) 406 $(M+H-2HCl)^+$.

Método J:

Ejemplo 243

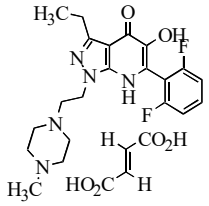
Síntesis de fumarato de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona

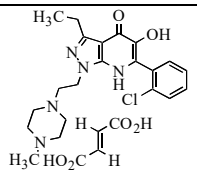


A una solución agitada de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona (100 mg, 0.249 mmol) en acetona (2.0 ml), se añadió ácido fumárico (28.8 mg, 0.240 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetona y se secó para producir 125 mg del producto deseado. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.14 (s, 3H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40-2.57 (m, 6H), 2.72 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

Los Ejemplos 244-245 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 244-245 se proporcionan en la Tabla-8.

Tabla-8: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 244-245.

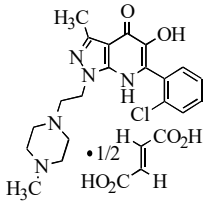
Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
244		J / Ejemplo 166	Fumarato de 6-(2,6-difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H),

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			2.26-2.54 (m, 8H), 2.74 (t, ***J*** = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (q, ***J*** = 7.6 Hz, 2H), 4.29 (t, ***J*** = 6.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 7.26 (t, ***J*** = 8.0 Hz, 2H), 7.54-7.64 (m, 1H).
245		J / Ejemplo 155	Fumarato de 6-(2-clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.08-2.52 (m, 11H), 2.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 12.20-12.60 (m, 2H).

Método K:

Ejemplo 246

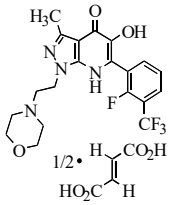
Síntesis de hemi fumarato de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona

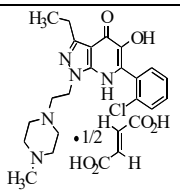


A una solución agitada de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona (150 mg, 0.374 mmol) en acetona (4.0 ml), se añadió ácido fumárico (26 mg, 0.224 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetona y se secó bien para producir 153 mg del producto del título. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.12 (s, 3H), 2.21-2.30 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.58 (m, 6H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

Los Ejemplos 247-248 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 247-248 se proporcionan en la Tabla-9.

Tabla-9: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 247-248.

Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
247		K / Ejemplo 153	Hemi fumarato de 6-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-morfolinoetil)-1H-

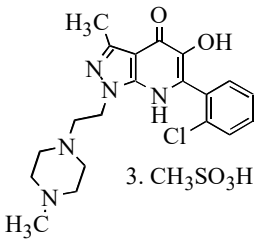
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.44 (s, 3H), 2.45-2.52 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 4.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.90 (t, J = 7.6 Hz, 2H).
248		K / Ejemplo 165	Hemi fumarato de 6-(2-clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.08-2.28 (m, 7H), 2.45-2.54 (m, 4H), 2.74 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (q, 7.2 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H),

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			12.05-12.59 (m, 2H)

Método L:

Ejemplo 249

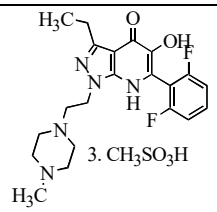
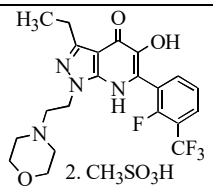
Síntesis de trimetansulfonato de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona



A una solución agitada de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona (300 mg, 0.748 mmol) en acetona (4 ml), se añadió ácido metansulfónico (160 µL, 2.40 mmol) a 0 °C y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetona y se secó para producir 440 mg del producto deseado. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.38 (s, 9H), 2.53 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.12-3.30 (m, 4H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 4H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 10.08 (br s, 1H).

Los Ejemplos 250-251 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 250-251 se proporcionan en la Tabla-10.

Tabla-10: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 250-251.

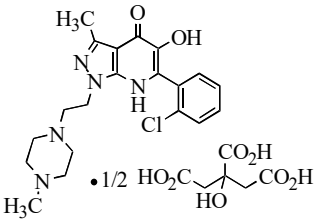
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
250		L / Ejemplo 166	Trimetansulfonato de 6-(2,6-difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.31 (t, J =7.2 Hz, 3H), 2.38 (s, 9H), 2.93 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90-4.07 (m, 10H), 4.50-4.56 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 9.96 (br s, 1H).
251		L / Ejemplo 164	Trimetansulfonato de 3-etil-6-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-5-hidroxi-1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.09 (s, 3H), 2.56 (s, 6H), 3.60-3.65 (m, 4H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.62 (t, J = 6.4 Hz, 2H),

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			5.05-5.49 (m, 4H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84-7.92 (m, 2H), 9.72 (br.s, 1H).

Método M:

Ejemplo 252

Síntesis de hemi 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona

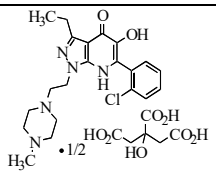
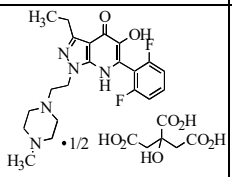


Una solución de ácido cítrico (72 mg, 0.370 mmol) en agua (0.5 mL) se añadió a acetona (3 ml) a RT. Una suspensión de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona (225 mg, 0.560 mmol) en acetona (3 ml) se añadió a la solución anterior y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetona y se secó para producir 230 mg del producto deseado. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 2.59 (s, 3H), 2.61-3.50 (m, 13H), 2.96 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.36 (t,, J = 4.4 Hz, 2H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

Los Ejemplos 253-254 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 253-254 se proporcionan en la

Tabla-11.

Tabla-11: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 253-254.

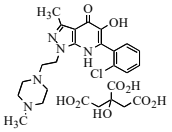
Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
253		M / Ejemplo 165	Hemi 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato de 6-(2-clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.49-2.68 (m, 10H), 2.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 11.02-11.52 (m, 2H).
254		M / Ejemplo 166	Hemi 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato de 6-(2,6-difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.46-2.64 (m, 10H), 2.76 (t, J = 6.6 Hz, 2.87 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 8.13-8.36 (m, 1H).

Método N:

Ejemplo 255

Síntesis de 2-hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona

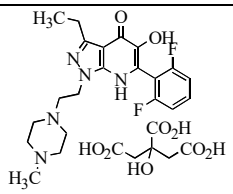
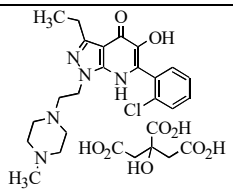


Una solución de ácido cítrico (48 mg, 0.249 mmol) en agua (0.25 mL) se añadió a acetona (2 ml) a RT. Una suspensión de 6-(2-clorofenil)-5-hidroxi-3-metil-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona (100 mg, 0.560 mmol) en acetona (2 mL) se añadió a la solución anterior y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El sólido obtenido se recolectó por filtración, se lavó con acetona y se secó bien para producir 129 mg del producto deseado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.43 (s, 3H), 2.48-2.65 (m, 15H), 2.76 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 3H),

7.63 (d, ***J*** = 7.6 Hz, 1H), 10.72-10.96 (m, 1H).

Los Ejemplos 256-257 se prepararon siguiendo el procedimiento mencionado anteriormente. Las fórmulas estructurales, nombres químicos, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 256-257 se proporcionan en la Tabla-12.

Tabla-12: Estructura, nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS de los Ejemplos 256-257.

Ejemplo No	**Estructura**	**Método/ Intermediario**	**Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS**
256		N / Ejemplo 166	2-Hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato de 6-(2,6-difluorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.28 (t, ***J*** = 7.2 Hz, 3H), 2.42-2.65 (m, 17H), 3.28-3.40 (m, 2H), 4.29 (t, ***J*** = 6.6 Hz, 2H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 10.81-11.07 (m, 3H).
257		N / Ejemplo 165	Hidroxipropan-1,2,3-tricarboxilato de 6-(2-clorofenil)-3-etil-5-hidroxi-1-(2-(4-

Ejemplo No	Estructura	Método/ Intermediario	Nombre químico, datos de ^{1}H NMR y MS
			metilpiperazin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-4(7H)-ona 2-; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.08-2.65 (m, 15H), 2.77 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 10.73-11.02 (m, 5H).

Actividad Farmacológica

La inhibición de la actividad de NOX4 se midió como la inhibición de la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) a partir del oxígeno en ensayos libres de células. Debido a la inestabilidad y naturaleza reactiva del superóxido, las técnicas de lectura involucran la detección de H_2O_2, que es un producto más estable. Se desarrolló un ensayo in vitro basado en membrana libre de células preparando membranas de células que sobreexpresan establemente NOX4 humano. La línea celular estable hNOX4/HEK se generó internamente para este propósito. Se prepararon membranas de células transfectadas de forma estable que sobreexpresan NOX4 humano homogenizando las células en amortiguador (HEPES 20 mM, EGTA 1 mM, DTT 0.5 mM, cóctel de inhibidor

de proteasa al 0.5%, PMSF 1 mM, pH 7.6), seguido de centrifugación a 160000 g durante 30 minutos. La fracción de membrana (gránulos) se resuspendió en amortiguador de almacenamiento (amortiguador de homogenización con glicerol al 10% y NaCl 100 mM) y se almacenó a -80 °C. La concentración de proteína se determinó por el reactivo de Bradford. La producción de H_2O_2 por membranas que expresan NOX4 humano se midió usando Amplex Red (Invitrogen) siguiendo una versión ligeramente modificada del manual de instrucciones del fabricante. Brevemente, las membranas se incubaron en amortiguador de ensayo (HEPES 25 mM, NaCl 0.12 M, KCl 3 mM, $MgCl_2$ 1 mM, pH 7.4) con peroxidasa de rábano picante (HRP) y rojo Amplex. La reacción se inició por la adición de NADPH oxidasa a la mezcla de membranas. El antagonismo de los inhibidores de NOX4 se midió incubando la membrana con concentraciones crecientes de los inhibidores durante 20 minutos en un agitador de placa antes de la adición de NADPH. Los niveles de H_2O_2 se midieron durante 10 minutos en un lector de microplacas BMG Fluostar con longitudes de onda de excitación y emisión de 544 nm y 590 nm respectivamente. Las curvas de respuesta de concentración se graficaron como un % de la respuesta máxima obtenida en la ausencia del inhibidor. El valor de IC_{50} se calculó a partir de la curva de respuesta de concentración por análisis de regresión no lineal utilizando el software GraphPad PRISM.

Los compuestos preparados se analizaron usando el procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se dan en la Tabla-13. El porcentaje de inhibición a concentraciones de 1.0 µM y 10.0 µM se proporciona en la tabla junto con los detalles de IC_{50} (nM) para los ejemplos seleccionados. Los compuestos preparados se analizaron usando el procedimiento de ensayo anterior y se encontró que tenían una IC_{50} menor que 1100 nM, preferiblemente menor que 100 nM, más preferiblemente menor que 50 nM.

Los valores de IC_{50} (nM) de algunos de los compuestos se describen en la Tabla-13 en donde “A” se refiere a un valor de IC_{50} de

menos de 50 nM, "B" se refiere al valor de IC_{50} en el rango de 50.01 a 100.0 nM, "C" se refiere al valor de IC_{50} en el rango de 100.01 a 150.0 nM, y "D" se refiere a los valores de IC_{50} de más de 150 nM.

Tabla 13:

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 μM	10.0 μM	
1.	Ejemplo 1	94.14	89.72	A
2.	Ejemplo 2	83.49	81.48	C
3.	Ejemplo 3	93.67	100.00	C
4.	Ejemplo 4	94.52	98.54	D
5.	Ejemplo 5	74.02	84.15	D
6.	Ejemplo 6	96.31	94.31	C
7.	Ejemplo 7	99.96	100.00	B
8.	Ejemplo 8	87.50	100.00	B
9.	Ejemplo 9	81.72	97.42	D
10.	Ejemplo 10	100.00	100.00	A
11.	Ejemplo 11	76.62	76.48	C
12.	Ejemplo 12	94.95	86.00	B
13.	Ejemplo 13	99.60	98.65	A
14.	Ejemplo 14	100.00	82.45	B
15.	Ejemplo 15	50.09	-	-
16.	Ejemplo 16	99.70	-	D
17.	Ejemplo 17	63.92	-	-
18.	Ejemplo 18	78.56	78.44	C
19.	Ejemplo 19	95.30	75.19	B
20.	Ejemplo 20	95.86	96.12	A
21.	Ejemplo 21	100.00	100.00	D
22.	Ejemplo 22	100.00	80.93	D
23.	Ejemplo 23	100.00	99.34	B

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 μM	10.0 μM	
24.	Ejemplo 24	88.94	-	D
25.	Ejemplo 25	90.70	78.32	-
26.	Ejemplo 26	89.73	64.46	B
27.	Ejemplo 27	98.24	100.00	C
28.	Ejemplo 28	82.13	58.91	C
29.	Ejemplo 29	89.44	95.63	C
30.	Ejemplo 30	64.11	77.27	D
31.	Ejemplo 31	100.00	100.00	A
32.	Ejemplo 32	100.00	100.00	A
33.	Ejemplo 33	100.00	100.00	A
34.	Ejemplo 34	100.00	100.00	A
35.	Ejemplo 35	100.00	100.00	A
36.	Ejemplo 36	84.19	100.00	D
37.	Ejemplo 37	100.00	100.00	B
38.	Ejemplo 38	87.46	86.08	C
39.	Ejemplo 39	85.05	87.30	C
40.	Ejemplo 40	93.34	100.00	A
41.	Ejemplo 41	77.69	87.63	D
42.	Ejemplo 42	86.83	96.50	C
43.	Ejemplo 43	90.63	97.92	C
44.	Ejemplo 44	84.56	100.00	D
45.	Ejemplo 45	89.14	98.57	C
46.	Ejemplo 46	73.62	100.00	C
47.	Ejemplo 47	100.00	100.00	B
48.	Ejemplo 48	84.19	98.34	C
49.	Ejemplo 49	100.00	100.00	D
50.	Ejemplo 50	89.26	99.55	C
51.	Ejemplo 51	74.36	86.53	D

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 μM	10.0 μM	
52.	Ejemplo 52	75.85	94.88	D
53.	Ejemplo 53	90.48	84.59	C
54.	Ejemplo 54	92.14	94.55	C
55.	Ejemplo 55	83.75	94.23	D
56.	Ejemplo 56	82.40	69.82	A
57.	Ejemplo 57	21.85	13.53	-
58.	Ejemplo 58	36.74	51.21	-
59.	Ejemplo 59	41.14	38.80	-
60.	Ejemplo 60	77.02	100.00	D
61.	Ejemplo 61	100.00	100.00	B
62.	Ejemplo 62	38.99	97.97	D
63.	Ejemplo 63	58.61	100.00	D
64.	Ejemplo 64	68.85	100.00	D
65.	Ejemplo 65	74.65	63.07	D
66.	Ejemplo 66	100.00	100.00	D
67.	Ejemplo 67	87.06	85.74	B
68.	Ejemplo 68	84.30	80.32	B
69.	Ejemplo 69	67.15	-	D
70.	Ejemplo 70	97.52	98.41	D
71.	Ejemplo 71	81.53	79.33	A
72.	Ejemplo 72	82.15	-	C
73.	Ejemplo 73	79.85	73.09	B
74.	Ejemplo 74	91.14	90.27	B
75.	Ejemplo 75	1.59	12.48	-
76.	Ejemplo 76	94.95	93.46	A
77.	Ejemplo 77	88.90	72.12	C
78.	Ejemplo 78	55.27	89.30	D
79.	Ejemplo 79	78.42	81.57	C

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 µM	10.0 µM	
80.	Ejemplo 80	93.99	97.51	B
81.	Ejemplo 81	93.35	81.46	D
82.	Ejemplo 82	87.45	-	B
83.	Ejemplo 83	74.40	99.03	D
84.	Ejemplo 84	80.19	88.60	D
85.	Ejemplo 85	72.52	88.02	D
86.	Ejemplo 86	74.55	89.82	D
87.	Ejemplo 87	78.22	88.54	C
88.	Ejemplo 88	100.00	100.00	B
89.	Ejemplo 89	100.00	100.00	B
90.	Ejemplo 90	100.0	100.0	B
91.	Ejemplo 91	98.29	87.07	B
92.	Ejemplo 92	75.58	76.46	C
93.	Ejemplo 93	69.07	79.56	D
94.	Ejemplo 94	72.54	80.05	D
95.	Ejemplo 95	71.13	62.60	D
96.	Ejemplo 96	67.26	72.34	D
97.	Ejemplo 97	76.71	78.15	D
98.	Ejemplo 98	86.36	93.44	B
99.	Ejemplo 99	71.29	85.08	D
100.	Ejemplo 100	66.65	84.82	D
101.	Ejemplo 101	69.66	88.62	D
102.	Ejemplo 102	86.22	91.52	B
103.	Ejemplo 103	99.43	100.00	A
104.	Ejemplo 104	99.83	96.92	C
105.	Ejemplo 105	99.14	100.00	D
106.	Ejemplo 106	100.00	100.00	B
107.	Ejemplo 107	70.78	61.17	D

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 μM	10.0 μM	
108.	Ejemplo 108	70.67	77.93	B
109.	Ejemplo 109	60.48	82.13	D
110.	Ejemplo 110	60.45	63.05	D
111.	Ejemplo 111	56.38	81.71	D
112.	Ejemplo 112	44.11	-	-
113.	Ejemplo 113	91.32	92.32	B
114.	Ejemplo 114	61.01	69.90	D
115.	Ejemplo 115	76.74	80.77	C
116.	Ejemplo 116	78.64	73.05	D
117.	Ejemplo 117	6.79	15.55	-
118.	Ejemplo 118	78.82	77.47	B
119.	Ejemplo 119	66.90	-	D
120.	Ejemplo 120	64.81	-	D
121.	Ejemplo 121	70.18	-	D
122.	Ejemplo 122	72.74	75.40	D
123.	Ejemplo 123	75.46	76.15	D
124.	Ejemplo 124	69.29	81.90	D
125.	Ejemplo 125	58.39	66.75	-
126.	Ejemplo 126	63.42	76.29	D
127.	Ejemplo 127	87.55	89.50	A
128.	Ejemplo 128	88.06	92.13	B
129.	Ejemplo 129	85.06	74.42	B
130.	Ejemplo 130	69.56	98.52	D
131.	Ejemplo 131	92.42	90.23	A
132.	Ejemplo 132	74.75	88.71	D
133.	Ejemplo 133	77.29	88.85	D
134.	Ejemplo 134	57.08	88.21	D
135.	Ejemplo 135	71.01	90.72	D

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 µM	10.0 µM	
136.	Ejemplo 136	85.02	87.54	A
137.	Ejemplo 137	89.51	86.30	B
138.	Ejemplo 138	92.59	85.00	D
139.	Ejemplo 139	98.98	100.00	B
140.	Ejemplo 140	100.00	100.00	B
141.	Ejemplo 141	77.89	95.10	D
142.	Ejemplo 142	80.42	69.91	D
143.	Ejemplo 143	73.11	-	C
144.	Ejemplo 144	83.58	63.84	B
145.	Ejemplo 145	90.05	93.20	D
146.	Ejemplo 146	94.02	81.83	C
147.	Ejemplo 147	94.28	64.86	C
148.	Ejemplo 148	94.34	85.26	D
149.	Ejemplo 149	79.12	74.69	D
150.	Ejemplo 150	67.12	84.36	D
151.	Ejemplo 151	81.09	76.20	D
152.	Ejemplo 152	93.53	89.94	C
153.	Ejemplo 153	100.00	93.00	D
154.	Ejemplo 154	99.58	100.00	D
155.	Ejemplo 155	100.00	93.33	A
156.	Ejemplo 156	97.44	100.00	A
157.	Ejemplo 157	95.18	98.57	B
158.	Ejemplo 158	100.00	100.00	A
159.	Ejemplo 159	71.87	-	D
160.	Ejemplo 160	80.68	68.90	D
161.	Ejemplo 161	71.63	-	D
162.	Ejemplo 162	74.78	-	D
163.	Ejemplo 163	72.82	-	D

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 µM	10.0 µM	
164.	Ejemplo 164	-	-	D
165.	Ejemplo 165	99.90	80.06	A
166.	Ejemplo 166	96.36	95.51	A
167.	Ejemplo 167	85.97	71.84	B
168.	Ejemplo 168	94.94	93.46	B
169.	Ejemplo 169	83.70	-	B
170.	Ejemplo 170	74.41	-	D
171.	Ejemplo 171	84.86	79.58	B
172.	Ejemplo 172	80.91	-	D
173.	Ejemplo 173	76.09	69.71	D
174.	Ejemplo 174	85.59	-	C
175.	Ejemplo 175	84.02	81.35	C
176.	Ejemplo 176	81.35	-	D
177.	Ejemplo 177	68.57	50.1	D
178.	Ejemplo 178	89.05	-	D
179.	Ejemplo 179	92.31	-	C
180.	Ejemplo 180	100.00	100.00	A
181.	Ejemplo 181	100.00	100.00	B
182.	Ejemplo 182	100.00	100.00	B
183.	Ejemplo 183	84.15	97.11	C
184.	Ejemplo 184	78.81	81.62	D
185.	Ejemplo 185	80.11	78.21	B
186.	Ejemplo 186	71.87	81.24	D
187.	Ejemplo 187	76.97	77.80	C
188.	Ejemplo 188	96.49	100.00	C
189.	Ejemplo 189	99.22	98.58	A
190.	Ejemplo 190	93.08	100.00	A
191.	Ejemplo 191	91.21	97.81	B

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 µM	10.0 µM	
192.	Ejemplo 192	90.61	95.35	B
193.	Ejemplo 193	84.68	75.41	A
194.	Ejemplo 194	98.30	95.95	B
195.	Ejemplo 195	97.71	100.00	C
196.	Ejemplo 196	100.00	100.00	C
197.	Ejemplo 197	100.00	100.00	C
198.	Ejemplo 198	87.71	86.69	B
199.	Ejemplo 199	86.82	93.52	C
200.	Ejemplo 200	91.44	90.65	A
201.	Ejemplo 201	74.01	86.97	D
202.	Ejemplo 202	82.82	77.97	C
203.	Ejemplo 203	82.5	77.72	B
204.	Ejemplo 204	95.18	99.73	C
205.	Ejemplo 205	95.86	94.59	B
206.	Ejemplo 206	94.59	91.35	B
207.	Ejemplo 207	87.82	88.20	B
208.	Ejemplo 208	82.47	71.61	C
209.	Ejemplo 209	89.50	89.75	B
210.	Ejemplo 210	90.97	86.35	D
211.	Ejemplo 211	92.36	93.68	B
212.	Ejemplo 212	81.47	71.71	D
213.	Ejemplo 213	86.92	75.56	D
214.	Ejemplo 214	81.82	85.03	D
215.	Ejemplo 215	78.83	87.35	C
216.	Ejemplo 216	73.36	88.34	D
217.	Ejemplo 217	83.82	89.71	C
218.	Ejemplo 218	85.55	90.06	B
219.	Ejemplo 219	81.73	89.20	D

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 μM	10.0 μM	
220.	Ejemplo 220	87.57	100.00	D
221.	Ejemplo 221	84.02	97.14	D
222.	Ejemplo 222	86.16	92.72	D
223.	Ejemplo 223	89.66	96.59	C
224.	Ejemplo 224	-	-	-
225.	Ejemplo 225	80.07	90.68	D
226.	Ejemplo 226	22.93	66.93	-
227.	Ejemplo 227	6.03	16.02	-
228.	Ejemplo 228	8.66	11.03	-
229.	Ejemplo 229	4.45	5.81	-
230.	Ejemplo 230	3.28	5.83	-
231.	Ejemplo 231	12.52	9.39	-
232.	Ejemplo 232	85.06	84.85	B
233.	Ejemplo 233	32.79	69.74	-
234.	Ejemplo 234	25.80	70.17	-
235.	Ejemplo 235	72.86	-	D
236.	Ejemplo 236	84.80	87.68	B
237.	Ejemplo 237	60.88	74.30	D
238.	Ejemplo 238	80.17	71.20	D
239.	Ejemplo 239	84.59	77.77	D
240.	Ejemplo 240	-	-	-
241.	Ejemplo 241	-	-	-
242.	Ejemplo 242	-	-	-
243.	Ejemplo 243	-	-	D
244.	Ejemplo 244	-	-	-
245.	Ejemplo 245	-	-	-
246.	Ejemplo 246	-	-	-
247.	Ejemplo 247	-	-	-

N. S.	Número de Ejemplo	Porcentaje de inhibición a		IC_{50}
		1.0 µM	10.0 µM	
248.	Ejemplo 248	–	–	–
249.	Ejemplo 249	–	–	–
250.	Ejemplo 250	–	–	–
251.	Ejemplo 251	–	–	–
252.	Ejemplo 252	–	–	–
253.	Ejemplo 253	–	–	–
254.	Ejemplo 254	–	–	–
255.	Ejemplo 255	–	–	–
256.	Ejemplo 256	–	–	–
257.	Ejemplo 257	–	–	–

(-): No determinado